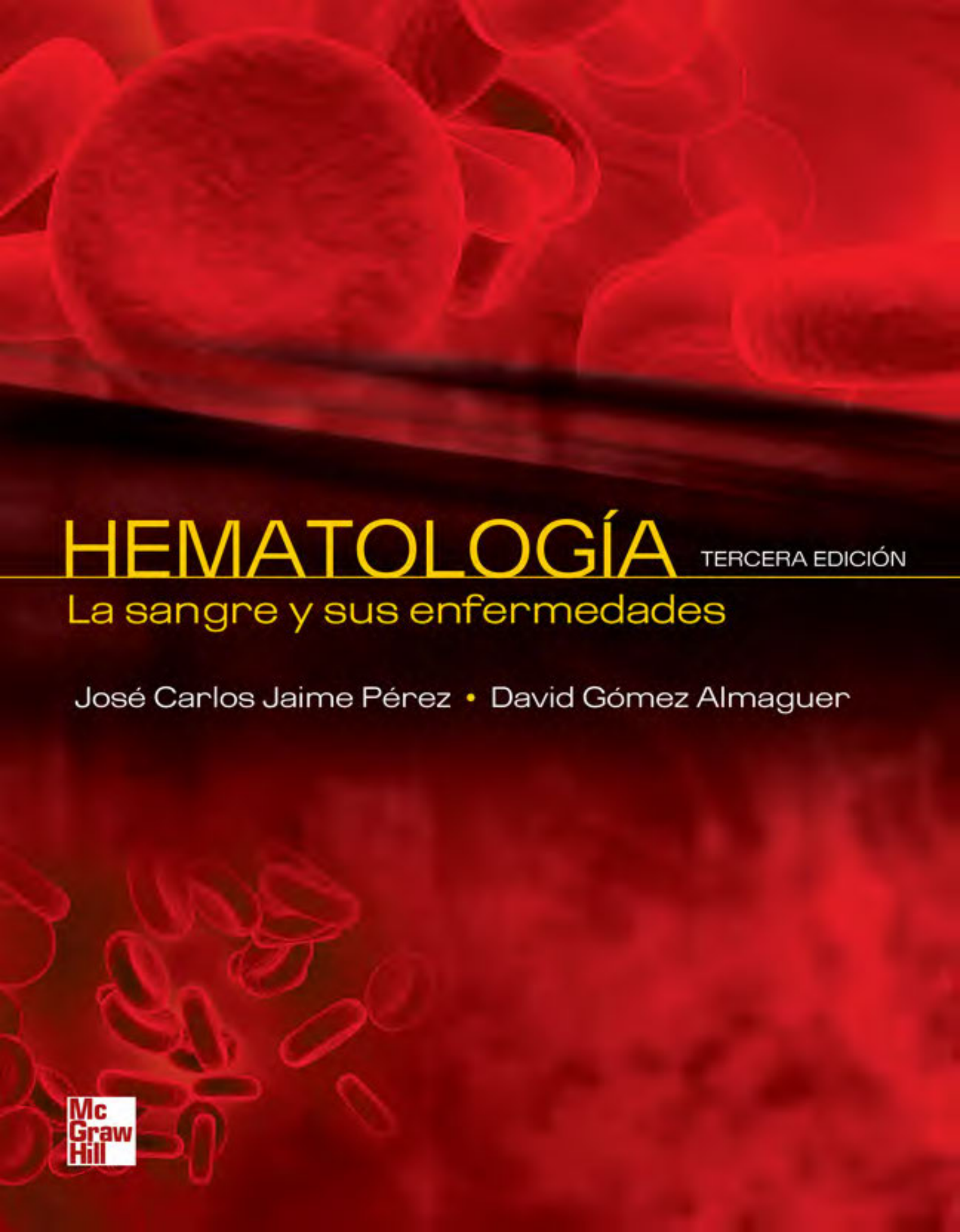


HEMATOLOGÍA

TERCERA EDICIÓN

La sangre y sus enfermedades

José Carlos Jaime Pérez • David Gómez Almaguer

Mc Graw Hill

HEMATOLOGÍA

La sangre y sus enfermedades

HEMATOLOGÍA

La sangre y sus enfermedades

TERCERA EDICIÓN

booksmedicos.org

Dr. José Carlos Jaime Pérez
Doctor en Medicina,
Inmunohematólogo, Profesor de Hematología y Medicina Interna,
Jefe de Enseñanza e Investigación del Servicio de Hematología,
Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario Contra el Cáncer,
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León,
Monterrey, México.
Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores

Dr. David Gómez Almaguer
Hematólogo, Profesor de Hematología y Medicina Interna,
Jefe del Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna,
Centro Universitario Contra el Cáncer,
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León,
Monterrey, México.
Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores

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

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor de desarrollo: Norma García Carbajal
Supervisor de producción: José Luis González Huerta

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 autorización escrita del editor.





DERECHOS RESERVADOS © 2012, 2009, 2005, respecto a la tercera edición 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: 978-607-15-0748-8

1234567890 1098765432
Impreso en México Printed in Mexico

Colaboradores

Carlos Almaguer Gaona
(*Capítulos 4, 15, 40, 54*)

Olga Graciela Cantú Rodríguez
(*Capítulos 8, 20, 21, 22*)

Yael Cázares Ordóñez
(*Capítulo 16*)

Javier Garcés Eisele
(*Capítulos 52, 53*)

Miriam A. García Ruiz Esparza
(*Capítulo 27*)

David Gómez Almaguer
(*Capítulos 3, 7, 18, 19, 23, 25, 26, 37, 48, 49*)

Óscar González Llano
(*Capítulos 5, 14*)

Homero Gutiérrez Aguirre
(*Capítulos 25, 26*)

José Luis Herrera Garza
(*Capítulo 21*)

José Carlos Jaime Pérez
(*Capítulos 1, 2, 6, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 29, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 49*)

Consuelo Mancías Guerra
(*Capítulos 46, 50*)

Luis Javier Marfil Rivera
(*Capítulos 30, 31, 32, 33, 34, 35, 44*)

Virginia Reyes Núñez
(*Capítulos 52, 53*)

Marisol Rodríguez Martínez
(*Capítulo 13*)

Laura Nely Rodríguez Romo
(*Capítulo 50*)

Alejandro Ruiz Argüelles
(*Capítulos 52, 53*)

Guillermo J. Ruiz Argüelles
(*Capítulo 16*)

Guillermo J. Ruiz Delgado
(*Capítulo 16*)

Guillermo Ruiz Reyes
(*Capítulo 12*)

Mario César Salinas Carmona
(*Capítulos 39, 51*)

Luz del Carmen Tarín Arzaga
(*Capítulos 6, 37, 55*)

Jorge Vela Ojeda
(*Capítulo 27*)

Contenido

Capítulo 1 Hematopoyesis 1
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 2 Breve historia de la hematología I: las anemias 5
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 3 Anemia: consideraciones generales y clasificación 13
> David Gómez Almaguer

Capítulo 4 nterpretación clínica de la biometría hemática 16
> Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 5 Anemia ferropénica 22
> Óscar González Llano

Capítulo 6 Anemia de la enfermedad crónica ... 26
> Luz del Carmen Tarín Arzaga
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 7 Anemia megaloblástica 29
> David Gómez Almaguer

Capítulo 8 Anemia aplásica 32
> Olga Graciela Cantú Rodríguez

Capítulo 9 Esferocitosis hereditaria 37
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 10 Deficiencia de la enzima glucosa-6- fosfato deshidrogenasa (G6PD) 41
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 11 Drepanocitosis 45
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 12 Talasemias 49
> Guillermo Ruiz Reyes

Capítulo 13 Anemia hemolítica autoinmune 53
> José Carlos Jaime Pérez
> Marisol Rodríguez Martínez

Capítulo 14 Enfermedad hemolítica del recién nacido 60
> Óscar González Llano

Capítulo 15 Hemoglobinuria paroxística nocturna 64
> Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 16 Hemocromatosis 70
> Guillermo J. Ruiz Delgado
> Guillermo J. Ruiz Argüelles
> Yael Cázares Ordóñez

Capítulo 17 Breve historia de la hematología II: las leucemias 74
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 18 Leucemia linfoblástica aguda 80
> David Gómez Almaguer
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 19 Leucemia mieloblástica aguda 87
> David Gómez Almaguer

Capítulo 20 Leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas 92
> Olga Graciela Cantú Rodríguez
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 21 Leucemia granulocítica crónica 98
> José Luis Herrera Garza
> Olga Graciela Cantú Rodríguez

Capítulo 22 Neoplasias mieloproliferativas: policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis 102
> Olga Graciela Cantú Rodríguez

Capítulo 23 Síndromes mielodisplásicos 108
> David Gómez Almaguer

Capítulo 24 Breve historia de la hematología III: los linfomas y el mieloma múltiple 111
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 25 Linfoma de Hodgkin 118
> David Gómez Almaguer
> Homero Gutiérrez Aguirre

Capítulo 26 Linfomas no Hodgkin 123
> David Gómez Almaguer
> Homero Gutiérrez Aguirre
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 27 Mieloma múltiple 129
> Jorge Vela Ojeda
> Miriam A. García Ruiz Esparza

Capítulo 28 Macroglobulinemia de Waldenström 135
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 29 Breve historia de la hematología IV: la coagulación sanguínea 139
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 30 Fisiología de la coagulación I. Función plaquetaria 144
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 31 Fisiología de la coagulación II. Fases plasmática y fibrinolítica 150
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 32 Evaluación del paciente con hemorragia anormal 160
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 33 Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios 165
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 34 Enfermedades hemorrágicas por defectos de la fase plasmática y la fibrinólisis 172
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 35 Estado hipercoagulable. Trombofilia 181
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 36 Púrpura trombocitopénica inmunológica 187
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 37 Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico 193
> David Gómez Almaguer
> Luz del Carmen Tarín Arzaga
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 38 Breve historia de la hematología V. La transfusión sanguínea y el trasplante de células hematopoyéticas 197
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 39 Introducción a la medicina de transfusión 203
> José Carlos Jaime Pérez
> Mario César Salinas Carmona

Capítulo 40 Pruebas de compatibilidad antes de la transfusión sanguínea y prueba de antiglobulina humana o de Coombs 207
> Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 41 Terapia con componentes sanguíneos 214
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 42 Guías para la transfusión de productos sanguíneos 222
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 43 Aspectos prácticos de la transfusión de la sangre y sus fracciones 227
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 44 Transfusión masiva 232
> Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 45 Hemoféresis 237
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 46 Banco de sangre de cordón umbilical 241
> Consuelo Mancías Guerra

Capítulo 47 Sistema HLA y su importancia en hematología 246
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 48 La célula madre hematopoyética .. 249
> José Carlos Jaime Pérez
> David Gómez Almaguer

Capítulo 49 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas 252
> David Gómez Almaguer
> José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 50 Terapia celular: inroducción a la medicina regenerativa 257
> Consuelo Mancías Guerra
> Laura Nely Rodríguez Romo

Capítulo 51 Principios de inmunología aplicados a la hematología 262
> Mario César Salinas Carmona

Capítulo 52 Fundamentos de biología molecular en hematología 270
> Javier Garcés Eisele
> Virginia Reyes Núñez
> Alejandro Ruiz Argüelles

Capítulo 53 Biología molecular en las enfermedades hematológicas 274
> Javier Garcés Eisele
> Virginia Reyes Núñez
> Alejandro Ruiz Argüelles

Capítulo 54 Valores normales y pruebas especiales en el laboratorio de hematología 281
> Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 55 El frotis de la sangre periférica en las enfermedades más frecuentes 287
> Luz del Carmen Tarín Arzaga

Encarte a color 295

Glosario 303

Abreviaturas 311

Índice alfabético 317

Prólogo

El estudio y la práctica de la hematología han sufrido una transformación fundamental en los últimos años. El conocimiento de la biología molecular ha permitido comprender mejor los procesos fisiológicos normales de la sangre y la fisiopatología de las enfermedades hematológicas. En fecha más reciente, estos conocimientos se han traducido en avances terapéuticos para los pacientes con enfermedades de la sangre. Sin duda alguna, en un futuro cercano la práctica de la hematología será muy diferente respecto de lo que conocimos tan sólo hace algunos años. En tal 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, pero profunda y bien documentada. El objetivo es claro: presentar el estado actual de la hematología, de lo normal y lo patológico, en una forma equilibrada. No se trata de un texto más de la materia. La revisión de los temas se enfoca de manera principal en el médico en formación y el 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 forma más ambiciosa, este texto es igualmente valioso 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 internista no sólo representan con frecuencia el primer contacto con el enfermo; en realidad, son ellos quienes inician el proceso diagnóstico y colaboran en muchos aspectos del manejo y seguimiento de los pacientes. Para el estudiante, este libro aspira a estimular mentes inquietas para adentrarse en los misterios de esta apasionante especialidad y convertirse en los científicos destacados y médicos compasivos del futuro. En ello radica la importancia de compartir los aspectos más intrincados de nuestra especialidad de manera didáctica, pero profunda y actualizada. El contenido del texto refleja fielmente el conocimiento actual, y aun temas de frente al futuro cercano, como las aplicaciones prácticas de la biología molecular, el banco de sangre de cordón umbilical, y los principios de la terapia celular. Un valor agregado del texto lo constituyen los capítulos de la historia de la hematología. Ésta es una especialidad de larga y rica historia científica: 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, a un mismo tiempo, de gran utilidad y enorme valor 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, USA

Prefacio

El contenido del presente libro de hematología está concebido y organizado para ofrecer información ágil y actualizada acerca de los múltiples aspectos que integran esta especialidad. El propósito que alentó a los autores a emprender esta tarea fue el de intentar reducir la brecha que separa el conocimiento básico, adquirido a lo largo de la formación inicial del médico, de la información actual y compleja, propia del especialista en las enfermedades de la sangre.

En consecuencia, este libro será de gran utilidad para el estudiante de medicina, el residente de medicina interna o pediatría en sus primeros años, así como para el médico familiar y el general, es decir, a todo aquel médico que, sin ser especialista en hematología, debe cuidar de los pacientes con enfermedades y trastornos de la sangre. La información se presenta para lograr la mejor comprensión de los problemas clínicos y de laboratorio más frecuentes que los enfermos hematológicos suelen plantear al profesional de la salud.

De esta manera, además de los temas tradicionales por su frecuencia en la consulta diaria, como las diversas anemias, leucemias y linfomas, se han incluido capítulos especiales que exponen claramente la relación de la hematología con la inmunología, la biología molecular, la medicina transfusional, la inmunogenética, y la morfología de la sangre periférica, sin olvidar el papel del trasplante de células hematopoyéticas, la terapia celular, y el banco de sangre de cordón umbilical, que resultan esenciales en un texto de esta naturaleza.

De la misma manera didáctica, se han planteado los capítulos que describen los problemas de la hemostasia en pacientes que sufren enfermedades trombóticas y hemorrágicas. A esta área, particularmente difícil por su naturaleza, se le ha concedido la preponderancia debida para facilitar el aprendizaje de los patrones de abordaje diagnóstico y los principios de su terapéutica.

Se ha agregado un apartado que resume los valores normales y las pruebas especiales del laboratorio de hematología, que complementa de modo natural el conocimiento de esta apasionante rama de la medicina.

Por último, para contextualizar la información presentada se han incluido apuntes históricos antes de cada sección, relacionados con los grandes personajes de la hematología y sus hallazgos y descubrimientos, que a lo largo de los últimos dos siglos han contribuido a convertir hoy día a ésta en una deslumbrante especialidad.

Dr. Med. José Carlos Jaime Pérez

Dr. David Gómez Almaguer

Monterrey, N.L., 2012

Capítulo 1

Hematopoyesis

José Carlos Jaime Pérez

ORIGEN Y DESARROLLO DE LA HEMATOPOYESIS EN EL SER HUMANO

La sangre de los mamíferos, entre ellos el ser humano, contiene diferentes tipos de células que resultan esenciales para garantizar la supervivencia en un medio adverso. Entre éstas se incluyen los eritrocitos, que transportan oxígeno; las plaquetas, que median la coagulación sanguínea; y los granulocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos, que resultan indispensables al igual que los monocitos para establecer los mecanismos de defensa contra bacterias, virus, hongos y parásitos.

Por su parte, la inmunidad mediada por células requiere la presencia en número y función normal de los linfocitos T, las células citolíticas naturales (NK, *natural killer*) y las células dendríticas, todas las cuales funcionan como células presentadoras de antígenos, además de participar en la inmunidad celular. Asimismo, se identifican los linfocitos B, que son las células productoras de anticuerpos para la respuesta inmune humoral.

La progresión ordenada de la ontogenia de estas distintas células de la médula ósea se encuentra bajo el control de una considerable variedad de factores celulares y humorales, los cuales deben responder con rapidez a las demandas de la homeostasia en el organismo. Para cumplir estas demandas es necesario que exista una adecuada hematopoyesis, que puede subdividirse en dos sistemas: el sistema embriónico (primitivo) y el sistema definitivo (adulto o maduro). Es posible también reconocer conceptualmente tres periodos de la hematopoyesis: el mesoblástico, el hepático y el mieloide, según sea el sitio donde ésta predomine.

Durante la primera fase, o de hematopoyesis primitiva, circulan en el feto eritroblastos nucleados originados en el saco de Yolk (fig. 1-1); estos eritroblastos suministran oxígeno y nutrientes a los tejidos en desarrollo.

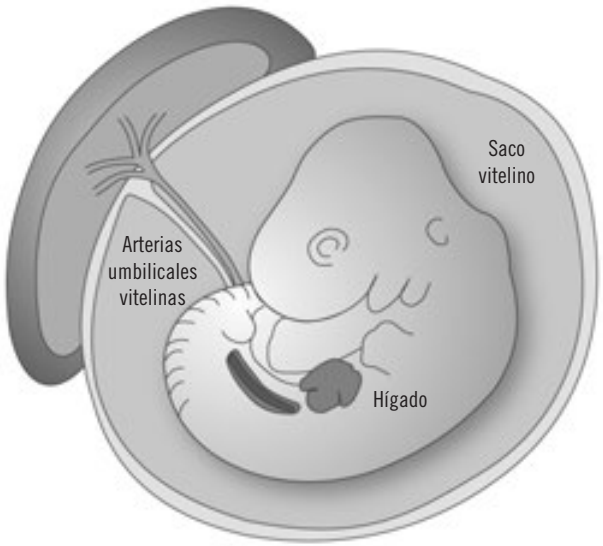


Figura 1-1.

A medida que progresa la embriogénesis, este proceso primitivo se sustituye por la hematopoyesis definitiva, la cual depende de la actividad de las células hematopoyéticas pluripotenciales denominadas células tallo, madre o progenitoras, que se caracterizan por poseer la capacidad de autorrenovación y son además capaces de regenerar la hematopoyesis trilineal en la médula ósea de individuos sometidos a mieloablación. Dichas células pueden dar lugar al dividirse a dos poblaciones, la primera idéntica a sí misma y la segunda de células hematoprogenitoras mieloides, cuya progenie evoluciona hacia un linaje específico, sea eritroide, mieloide o linfoide.

Todas las células sanguíneas se derivan del tejido conectivo embrionario, el mesénquima. En la especie humana, el embrión contiene cuando menos dos fuentes de células

hematopoyéticas distintas, constituidas por linajes celulares separados. Una de ellas se localiza en el saco de Yolk, en el cual las células tallo se generan después de pasar por las fases de gástrula y formación del mesodermo (fig. 1-1). Los glóbulos rojos primitivos morfológicamente reconocibles se originan primero aquí 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, que sólo se expresan en los eritrocitos sin núcleo.

Aunque la formación de sangre puede detectarse hacia el día 14 de la gestación, es hasta la tercera o cuarta semana que focos aislados de eritropoyesis pueden observarse en el tejido mesoblástico extraembrionario del saco de Yolk. Las células en la periferia de estos islotes dan origen a las paredes de los primeros vasos sanguíneos, mientras que las del centro se convierten en las más primitivas células sanguíneas, los hematocitoblastos (fig. 1-2).

En el saco de Yolk, la hematopoyesis está dirigida hacia la línea eritroide, sin producción de células progenitoras hematopoyéticas adultas. Esta eritropoyesis primitiva y megaloblástica puede observarse durante la cuarta o la quinta semana de gestación y de ella se originan células eritroides nucleadas; asimismo, de modo gradual, da paso a la eritropoyesis definitiva, de glóbulos rojos pequeños, que inicia hacia la sexta semana, y se observa la circulación de eritrocitos sin núcleo durante la octava semana posterior a la concepción. Alrededor de la décima semana de desarrollo, la eritropoyesis normoblástica madura produce más de 90% de los glóbulos rojos circulantes y es ya esencialmente extravascular.

Con posterioridad tiene lugar la generación autónoma de células hematopoyéticas progenitoras de mayor complejidad y evolución hacia un linaje, incluidas las líneas linfoide, eritroide y granulocítica, así como las células tallo o progenitoras hematopoyéticas adultas. La generación de estas células se lleva a cabo en la esplacnopleura paraaórtica y en la región del mesonefros aortogonadal (fig. 1-3). Ambos sitios pueden tener participaciones diferentes, pero complementarias, en el desarrollo del sistema hematopoyético en rápida expansión.

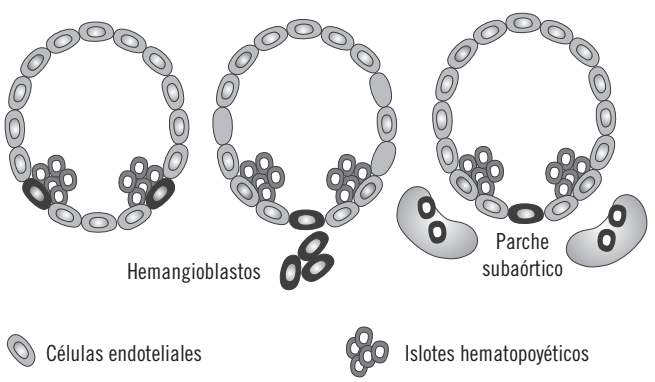


Figura 1-2.

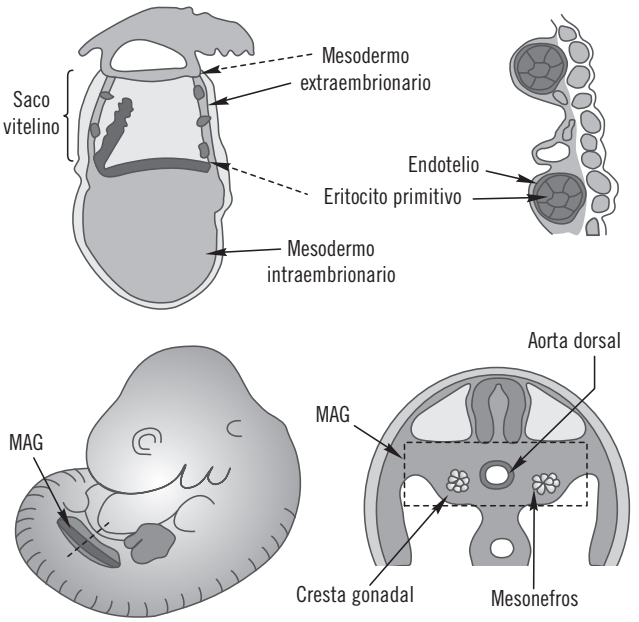


Figura 1-3.

Entre la quinta y la sexta semanas de gestación comienza la hematopoyesis en el hígado, el cual aumenta de tamaño hasta la décima semana. En apariencia, este desplazamiento de la formación de la sangre desde el saco de Yolk ocurre por migración hematógena de células progenitoras pluripotenciales, aunque también existe evidencia de que éstas no se derivan del saco de Yolk, sino de la región mesonéfrica aortogonadal. El hígado es el principal órgano hematopoyético entre el tercero y el sexto meses de vida fetal, y esta formación continúa hasta la primera semana de vida extrauterina, lo que sucede también en el bazo.

Entre el tercero y el cuarto meses de la gestación dejan de producirse hemoglobinas fetales (Gowers I y II y Portland), y predomina la producción de hemoglobina fetal. La hematopoyesis hasta esta etapa es principalmente eritroide.

Entre las semanas octava y novena del desarrollo fetal la hematopoyesis se localiza en la médula ósea y casi al mismo tiempo aparecen las de las series mieloide, eritroide, megacariocítica, histiocítica y la de los macrófagos. El periodo mieloide de la hematopoyesis comienza durante el cuarto a quinto meses de gestación y de manera cuantitativa se torna más importante durante el sexto mes, con la celularidad de la médula ósea que alcanza su punto máximo durante la semana 30 de la concepción. Al inicio del tercer trimestre de gestación, la médula ósea ya se encuentra ocupada por las células que caracterizan a la vida extrauterina y se transforma para entonces en el órgano hematopoyético más importante.

Es esencial tener en mente que el pleno desarrollo de la hematopoyesis madura requiere la correcta expresión de

una gran variedad de genes, entre ellos los de los factores de transcripción, receptores para factores de crecimiento, moléculas de adhesión, y otros genes que conducen a la adquisición del fenotipo de célula progenitora, el cual se identifica *in vitro* por citometría de flujo por la presencia de la glucoproteína de membrana CD34 y el marcador hematopoyético específico CD45, que establecen el fenotipo CD34+, CD45+ en las células mononucleares.

Conviene mencionar que en esta etapa de la vida intrauterina cualquier estímulo que incremente la hematopoyesis produce una mayor actividad extramedular en el hígado y el bazo, lo que se traduce en el crecimiento de dichos órganos, la denominada hepatoesplenomegalia. Esto es en particular notable en los casos en los que ocurre la eritroblastosis fetal, o enfermedad hemolítica del recién nacido, casi siempre debida a la destrucción inmune de eritrocitos fetales que poseen algún antígeno paterno ausente en los glóbulos rojos de la madre (por lo general, este antígeno pertenece al sistema Rh).

Con respecto a los diferentes valores de las células sanguíneas, tanto las precursoras en la médula ósea como las de la sangre periférica, es importante mencionar que la celularidad de la médula ósea en la infancia es muy variable, según sea la etapa del desarrollo en que se observa, por lo que resulta necesario consultar los valores publicados de acuerdo con el grupo de edad cuando se requieren datos más específicos.

La biometría hemática (BH) del recién nacido normal en sangre de cordón umbilical muestra una concentración de hemoglobina (Hb) de 15.3 ± 3 g/100 ml, con un volumen globular medio (VGM) de 112 ± 6 fl; a partir del nacimiento se observa una disminución progresiva de esta cifra hasta alcanzar un valor aproximado de 11.5 g/100 ml al cuarto mes de vida. Esta notable disminución se conoce como la "anemia fisiológica del lactante". Tal cifra permanece estable hasta los cuatro años de edad, periodo en el que se produce un discreto aumento de la Hb en ambos sexos. Para el inicio de la pubertad, alrededor de los 12 años, la concentración de Hb alcanza los 14 g/100 ml y es ligeramente más alta en los varones debido a los efectos de la testosterona.

Al nacimiento, la serie blanca muestra un número elevado de glóbulos blancos (leucocitosis), de unos 18 000 ± 8 000 leucocitos por microlitro (µl), con predominio de los neutrófilos; a los tres meses de edad el recuento leucocitario normal es de 12 000 ± 6 000/µl, conformado sobre todo por linfocitos en 60% y neutrófilos en 35%.

Para llevarse a cabo de forma normal, la hematopoyesis requiere nutrientes esenciales, incluidos diversas proteínas, vitaminas como el ácido fólico, y minerales como el hierro. Es necesaria la mayor parte de las hormonas para la eritropoyesis, sobre todo la eritropoyetina, que se produce en el riñón, y la testosterona, lo que explica que los varones posean una mayor masa de eritrocitos que las mujeres; también es necesaria la presencia de las hormonas tiroideas. Los pacientes con insuficiencia renal o endocrina, como sucede en el hipotiroidismo o la insuficiencia suprarrenal, desarrollan anemia.

En el adulto sano, la médula ósea produce cada día 2.5 billones de eritrocitos, 2.5 billones de plaquetas y un billón de granulocitos por kilogramo de peso. Esta tasa puede variar de acuerdo con las necesidades, desde casi cero hasta varias veces lo normal.

REGULACIÓN DE LA HEMATOPOYESIS

En el cuadro 1-1 se pueden observar las proteínas reguladoras de la hematopoyesis que desempeñan una función preponderante en líneas específicas o de manera más general. Las células que constituyen el microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares, son las encargadas de producir SF, G-CSF, GM-CSF e IL-6.

La proteína estimulante de la hematopoyesis más conocida es la eritropoyetina, la cual se produce en el riñón y, tal vez en pequeña cantidad, en el hígado. Esta hormona estimula la eritropoyesis de manera selectiva. Los pacientes con insuficiencia renal experimentan disminución de la eritropoyetina y anemia, mientras que la administración de eritropoyetina corrige en gran medida la anemia de los nefrópatas. La eritropoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyéticos se han producido en grandes cantidades gracias a la ingeniería genética, por medio de las técnicas de recombinación. En clínica, la eritropoyetina constituye un recurso terapéutico muy poderoso para modular, aumentar o estimular la hematopoyesis.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o granulocitos y macrófagos (GM-CSF) son capaces de aumentar la producción de granulocitos y monocitos; además, pueden incrementar la cantidad de células madre y favorecen su circulación en la sangre periférica. Debido a esto es que se utilizan en el tratamiento de los pacientes con neutropenia primaria y la agranulocitosis secundaria a fármacos, así como durante el periodo de aplasia que sigue a la quimioterapia, lo cual permite incrementar las dosis de los agentes utilizados y por lo tanto destruir de modo más eficaz a las células neoplásicas, sin aumentar la duración de la neutropenia resultante, lo que reduce la incidencia de la septicemia.

Cuadro 1-1. Mediadores proteicos de la hematopoyesis

Eritrocitos	Eritropoyetina, IL-3, G-CSF, SF
Plaquetas	Trombopoyetina, GM-CSF, IL-3, 6, 11, SF
Granulocitos	G-CSF y GM-CSF, IL-3, SF, GM-CSF
Monocitos	M-CSF y GM-CSF
Linfocitos	IL-3, 5, y GM-CSF

IL, interleucina; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; SF, factor de Steel; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos.

MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS EN LA MÉDULA ÓSEA

En la médula ósea normal se encuentran todas las células de la sangre, maduras e inmaduras. En la sangre periférica se identifican casi siempre células maduras y, en determinadas circunstancias, que pueden ser fisiológicas o patológicas, se observan células inmaduras. Las células progenitoras pluripotenciales de la médula ósea se autorreplican lentamente, y de forma ocasional se diferencian a un estadio de compromiso linfoide o mieloide. El primer estadio de compromiso mieloide produce una célula progenitora capaz de autorrenovarse y también de diferenciarse hacia todos los progenitores de las células sanguíneas, con la excepción de las linfoides. Esta célula se conoce como la célula madre mieloide, que se autorreplica y evoluciona a un estado de célula progenitora hacia la eritropoyesis, granulopoyesis, megacariocitopoyesis y fagocitopoyesis (figura 1-4, encarte a color).

La célula progenitora pluripotencial se caracteriza por ser capaz de dividirse sin diferenciarse, de tal manera que se perpetúa una capacidad denominada "autorrenovación". Tal propiedad le confiere a esta célula (que se encuentra también en la sangre del cordón umbilical y en pequeña cantidad en la sangre periférica) la capacidad de repoblar la médula ósea en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

El megacariocito es la célula más grande de la médula ósea y de su citoplasma maduro se desprenden las plaquetas. La progresión de las células de las diferentes líneas celulares de la médula puede verse en el cuadro 1-2.

Las células maduras que normalmente circulan son los reticulocitos y eritrocitos; granulocitos en banda y segmentados, neutrófilos, eosinófilos, basófilos; monocitos, linfocitos y plaquetas. Cuando la producción de un tipo de células aumenta por razones fisiológicas o patológicas, es posible que se observen células inmaduras en circulación; por ejemplo, en un paciente con anemia hemolítica se observa un aumento del porcentaje de reticulocitos y se pueden identificar eritroblastos ortocromáticos en la sangre periférica; en un paciente con septicemia bacteriana es posible reconocer el aumento de bandas y segmentados y, si el proceso infeccioso es suficientemente grave, se pueden también encontrar en la circulación algunos metamielocitos e incluso mielocitos.

La célula madre hematopoyética es capaz de restablecer la hematopoyesis trilineal en un individuo que ha sufrido mieloablación por quimioterapia, irradiación, exposición a tóxicos o de manera constitucional o idiopática; también se observa en aquellos que han recibido un trasplante autólogo o alogénico de hematoprogenitores y habitualmente dicha célula circula en números pequeños en la sangre periférica. Esta cifra se incrementa bajo diferentes estímulos, por ejemplo, después de la aplicación de quimioterapia o del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), cuya administración al mismo paciente o un donador histocompatible hace posible un autotrasplante, en el primer caso, o un trasplante alogénico (de un individuo diferente) en el segundo; para ello se utilizan concentrados de células mononucleares de la sangre periférica, que contienen cantidades suficientes de células hematopoyéticas pluripotenciales, recolectadas con un procesador celular (máquina de hemoféresis) después de la estimulación del donador con G-CSF recombinante.

Cuadro 1-2. Secuencia de maduración de las líneas celulares en la médula ósea

1. Línea eritroide:
Proeritroblasto → eritroblasto basófilo → eritroblasto policromático → eritroblasto ortocromático → reticulocito → eritrocito
2. Línea granulocítica:
Mieloblasto → promielocito → mielocito → metamielocito → banda → segmentado neutrófilo, eosinófilo y basófilo
3. Linaje linfoide:
Linfoblasto → prolinfocito B, T, NK → linfocito B, T, NK
4. Línea monocítica
Monoblasto → promonocito → monocito
5. Línea megacariocítica:
Megacarioblasto → promegacariocito → megacariocito granular → megacariocito maduro → plaquetas

BIBLIOGRAFÍA

Clark SC, Sieff CA. The anatomy and physiology of hemapoiesis. In: Hematology of infancy and childhood. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2008.

Dzierzak E. Ontogenic emergence of definitive hematopoietic stem cells. Curr Opin Hematol 2003;10:229-234.

Koury MJ, Lichtman MA. Structure of the marrow and the hematopoietic microenvironment. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. 8th ed. Williams hematology. New York: McGraw-Hill, 2010;41-74.

Marshall CA, Thrasher AJ. The embryonic origins of human hematopoiesis. Brit J Haematol 2001;112:838-850.

Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. Brit J Haematol 2003;122:877-891.

Papayannopoulou T. Bone marrow homing: the players, the playfield, and their evolving roles. Curr Opin Hematol 2003;10:214-219.

Salcedo M, Humphries K. Molecular aspects of hematopoiesis. Rev Invest Clin 1997;49(Suppl 1):42-8. Review.

Capítulo 2

Breve historia de la hematología I: las anemias

José Carlos Jaime Pérez

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO (ANEMIA FERROPÉNICA)

Resulta una ironía que, si bien el hierro es el mineral más abundante en la Tierra, la deficiencia de hierro (DH) afecte al menos a 2 000 millones de seres humanos en la actualidad, de los cuales la mitad padece anemia. La anemia microcítica hipocrómica (ADH) resultante se reconoció como DH apenas en el decenio de 1930, en tanto que sus efectos extrahematopoyéticos no están todavía definidos por completo.

Se ha conjeturado 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 ser 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.

Transcurrieron siglos antes de que el papel del hierro en la síntesis de hemoglobina (Hb) y la función del glóbulo rojo se reconociera, 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 destacado trabajo de Paul Erlich, quien desarrolló cuando era todavía estudiante los métodos de tinción celular con anilinas, lo que hizo posible 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 presuponía 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, a partir de lo cual dedujo la presencia de hierro en la sangre.

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

En 1932, Hutchinson afirmó que el hierro no se obtenía con facilidad de la dieta y concluyó que "…el hierro contenido en la Hb y sus derivados se absorbe muy mal". Sin embargo creía, al igual que Bunge, que este mineral del 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, que Johann Lange describió inicialmente en 1554, también denominados "clorosis" o "enfermedad verde",

fueron muy populares entre los médicos del siglo XVII y 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 hizo difícil explicar la clorosis como una simple ADH. Tal vez una explicación razonable es la que expuso Crosby en 1955, quien presupuso que estos casos se debían a una combinación de desnutrición proteínica y deficiencia de hierro. Ya con anterioridad Andril se había referido a la presencia de eritrocitos muy pequeños en la clorosis, que mantenía su vínculo 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 como el origen de la clorosis, el hierro se usó en su tratamiento durante siglos, como lo demuestra la ingestión del jarabe preparado con fragmentos 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. Dichas 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 gozaba de aceptación. 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. Poco después, sin apenas notarse, la clorosis desapareció en el siglo XIX sin una razón aparente, aunque se ha conjeturado que intervinieron una mejoría de la dieta, las circunstancias socioeconómicas y una reducción de la tasa de infección.

Se desconoce la causa real de la desaparición de la clorosis; sin embargo, en ocasiones se atiende a 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 la anemia microcítica hipocrómica en mujeres de edad mediana que padecían hiporexia y aclorhidria condujo a un gran desacuerdo respecto de si este cuadro correspondía a una entidad patológica específica. En 1905, Taylor y colaboradores se refirieron a tal cuadro como "anemia simple primaria" y lo atribuyeron tan sólo a la mala higiene. Aun 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 anormalidades, 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 que estas dos últimas pueden determinar la DH por una absorción deficiente.

En 1931, dos publicaciones de Davies y Witts dilucidaron de manera definitiva la función que desempeña el hierro en la ADH del adulto. Además, Davies señaló en su artículo con toda claridad que el papel del hierro se extendía a los epitelios y la piel, ya que 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 de éste, y la anemia simple, por deficiencia de la Hb, con una buena respuesta a la administración del mineral.

Ese mismo año de 1931, Witts sostuvo 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 efectuó el primer reconocimiento de la relación de anemia microcítica, disfagia y membranas poscricoideas (síndrome de Plummer-Vinson/Brown-Patterson-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 elevada 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. Asimismo, 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 suministrar hierro a los niños que no reciben leche materna desde los primeros meses de vida para sostener mejores niveles de Hb es todavía válida hasta el día de hoy. En resumen, Mackay fue quien por último vinculó la DH con la ADH; ella 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 inmunitaria y la esfera cognitiva son objeto de estudio intenso.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Anemia por deficiencia de cobalamina o anemia perniciosa

Quizá el primer caso de anemia perniciosa (AP), una anemia megaloblástica secundaria a la atrofia de la mucosa del cuerpo del estómago por factores autoinmunes, lo describió en Canadá Osier, 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. La aspiración 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 tuvo lugar 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 establecer 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 de 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 el nexo con la aclorhidria en el jugo gástrico. La descripción de los datos adicionales fue una contribución de otros clínicos, como Cabot, quien describió en 1908 la parestesia de las extremidades en 1 200 pacientes, 10% de los cuales tenía 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 su ingestión y produjo mejoría en algunos de ellos. Minot era capaz de valorar la respuesta de la MO mediante el recuento de reticulocitos que le enseñó James H. Wright. El propio Minot inició un esquema dietético en individuos con AP que incluía carne roja en la forma de hígado de res crudo y advirtió un incremento de 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 B_{12}

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 mereció por esta contribución 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 tal manera que fue posible sintetizar grandes cantidades del compuesto que reemplazaron las dietas a base de hígado o sus concentrados. Cuando se pudo introducir un átomo de cobalto radiactivo (Co57) a la Cbl, se dispuso de una buena prueba de absorción, estudios séricos basados en la dilución del isótopo radiactivo y 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 había notificado Fenwick desde 1870 en Londres, en tanto que su descripción microscópica la efectuó Faber en 1900. Wood, en Australia, introdujo en 1949 el gastroscopio flexible.

El cuadro microscópico típico se reconoce por un infiltrado linfoplasmocítico en la mucosa gástrica que se acompaña

de la sustitución de las células normales de ésta por células secretoras de moco. Se pueden reconocer 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 70 000 unidades de FI cada 24 h en el varón y 50 000 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; 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 los pacientes con AP y en 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 individuos con hipogammaglobulinemia son incapaces de generar anticuerpos, 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 observó que, si a un paciente con AP se le administraba una dosis alta de esteroides, se verificaba una reversión de los resultados patológicos; la primera en revertirse 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, disminución del título de anticuerpos contra el FI y 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 la India

Entre 1924 y 1934 se produjo una serie de descubrimientos impresionantes relacionados con las anemias deficitarias. Los tres más importantes fueron el hallazgo de una cura para la AP por Minot, la descripción del FI y el FE por Castle y el descubrimiento por Lucy Wills de una sustancia en la levadura capaz de corregir la anemia megaloblástica del embarazo, llamada después 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, con la adición de 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 "anemia megalocítica hipercrómica" también se curaban con la ingestión 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 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 referirse a 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 B_{12} 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. En consecuencia, 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 Victor 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. Entre tanto, Chanarin aportó valiosas contribuciones al conocimiento del metabolismo del folato al demostrar que una demanda aumentada subyace a la anemia megaloblástica del embarazo y a otros trastornos de la médula ósea. Con el tiempo, Chanarin escribiría tres monografías monumentales sobre el ácido fólico, la última de ellas fechada 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 de manera ulterior que la exposición al óxido nítrico inactiva a la vitamina B_{12}.

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.

Sinopsis de la deficiencia de folatos

En su trabajo como ginecólogo en Liverpool en el decenio de 1960, 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, era suficiente para suministrar protección en la mayor parte de los embarazos.

La observación de que el ácido fólico estimulaba el crecimiento tumoral condujo a buscar antagonistas del folato, o antifólicos, para emplearlos 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 elevado 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 terapia de restitución con ácido fólico.

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

A 70 años de la descripción de Lucy Wills del papel de la levadura para revertir la anemia megaloblástica del embarazo, la investigación de la función exacta 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 dilucidar 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 distinguirlas de 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 ellas. El cuadro que describió corresponde de manera fiel a una hemólisis intravascular aguda.

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

Hacia finales del siglo XIX, los médicos decimonónicos describieron a ciertos individuos con ictericia crónica, sin pigmentos biliares en la orina ni enfermedades hepáticas, en los que se identificaba con frecuencia 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 realizada 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 tuvo lugar 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 indicativos de una "anemia hemolítica".

Por esos años, entre 1890 y 1893, Wilson describió a una familia con AH hereditaria: seis miembros afectados en cuatro generaciones, con profunda palidez, ictericia y esplenomegalia. Cuando uno de estos pacientes murió, 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 ictérica 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 al estudio de las anemias ictéricas 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 efectuó en 1907 y corresponde a la expresión *in vitro* de la presencia de los esferocitos, descritos cuatro decenios atrás por Vanlair y Masius.

Al parecer, fue Naegli el primero que usó el término esferocito y 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 en grado notorio 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 redecilla o granulación basófila, a la que nombró degeneración granulosa. Esto ya lo había advertido Ehrlich, en 1881, en algunos pacientes anémicos. En 1903, Vaughan apuntaba que dichas células constituían 1% de los eritrocitos normales. Por lo tanto, 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 el caso de una serie de pacientes adultos con anemia grave que no tenían antecedente personal o familiar de ictericia y, aunque mostraban 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 mayor parte de los casos de anemia hemolítica, se postuló que su extirpación debería resultar beneficiosa en los casos graves. En consecuencia, 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 hasta 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 inicio insidioso, con una excelente respuesta a la esplenectomía. La variedad adquirida se observaba en adultos, con inicio más agudo, y en ella la esplenectomía no siempre culminaba en la curación.

Dacie y Mollison demostraron que los eritrocitos normales transfundidos en la AH hereditaria sobrevivían de manera normal; resultó evidente así que en los casos con-

génitos los glóbulos rojos eran intrínsecamente defectuosos (defecto intracelular). Los eritrocitos normales transfundidos en la forma adquirida tenían una supervivencia muy disminuida, lo cual indicaba un defecto extrínseco (extracelular) en la AHAI.

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", dado que aglutinaban directamente a los eritrocitos suspendidos en solución salina, y a los segundos "incompletos", debido a que no aglutinaban a 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 los llamó también anticuerpos "bloqueadores".

A Race se unieron también Arthur Mourant y Robin A. Coombs, este último un joven veterinario que inició con 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; de manera repentina imaginó un segundo anticuerpo, una antiglobulina que se unía al primero y causaba la hemaglutinación. Así se concibió la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs.

Este investigador llevó a cabo los experimentos necesarios y publicó los resultados ese mismo año de 1945. El principio de esta prueba ya lo había descrito Moreschi casi cuatro decenios antes, 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" lo usó por vez primera en forma impresa 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 autoinmunes; el reconocimiento de otras causas de esferocitosis, como la enfermedad de Wilson, el síndrome de Zieve y la septicemia por clostridios; los conceptos de autoantígenos, autoanticuerpos, autoinmunidad, complemento, crioaglutininas, hemolisinas y AHAI por fármacos, entre muchos otros.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNES

Mecanismos y fisiopatología de las anemias hemolíticas autoinmunes

Hacia 1888, en Londres, William Hunter usó por primera vez el término "hemolítico" para describir la anemia que resultaba de la excesiva destrucción de eritrocitos. Winifred Ashby demostró en 1919 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 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 que efectuaron en 1904 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. A continuación, 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 en 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 reconocer un problema subyacente, como los linfomas, las inmunodeficiencias o las enfermedades autoinmunes.

En el decenio 1960 se reconoció que algunos fármacos, de manera notable el antihipertensor metildopa, podían desencadenar una AHAI de tipo caliente. Con posterioridad, muchos otros fármacos se han vinculado con AHAI por mecanismos que en general pertenecen a tres variantes: el medicamento o sus metabolitos alteran el sistema autoinmune;

el fármaco puede afectar los antígenos eritrocitarios que provocan la producción de anticuerpos contra el glóbulo rojo; por último, los eritrocitos pueden sufrir daño por anticuerpos dirigidos sólo contra los fármacos, de tal modo que el glóbulo rojo funciona en este caso como un "espectador inocente". Un cuarto mecanismo es la combinación de los dos últimos.

Los factores genéticos pueden intervenir en ocasiones 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 las publicaciones médicas informes de pacientes con AHAI y trombocitopenia. Primero Fisher en 1947 y luego Evans en 1949 perfilaron el denominado "síndrome de Fisher-Evans", que consiste en una AHAI más púrpura trombocitopénica inmunitaria. En 1956, Baumgartner también describió una "inmunopancitopenia".

Los principales hallazgos en la sangre de pacientes con AHAI son dos: autoaglutinación y eritrofagocitosis. En el FSP se observan monocitos con eritrocitos en su interior, como lo describió primero Hargraves en 1941. Además, es posible identificar esferocitos en la AHAI, que notificaron Christopher y Bentley en 1908 y que luego redescubrió Damesheck 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 y 1946 gracias a Coombs y al importante informe de Boorman, según el cual cinco pacientes con AH adquirida tenían una prueba de Coombs positiva, en tanto que 28 con AH congénita arrojaron resultados negativos 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 eluirse al calentar los eritrocitos a 56°C. En 1950, van Loghem comunicó el fenómeno de prozona, es decir, la inhibición de la reacción de la antiglobulina humana en presencia de exceso de anticuerpo.

Los estudios posteriores se enfocaron a definir la naturaleza y especificidad de las inmunoproteínas que recubren a los glóbulos rojos en la AHAI. Se determinó que había otras moléculas, además de las gammaglobulinas, que Dacie identificó en 1957 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. In: Wintrobe MW, editor. Blood. Pure and eloquent. New York: McGraw-Hill, 1980;141-168.

Castle WB. The conquest of pernicious anemia. In: Wintrobe MW, editor. Blood. Pure and eloquent. 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. In: Wintrobe MW, editor. Blood. Pure and eloquent. 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. In: Wintrobe MW, editor. Blood. Pure and eloquent. 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. In: Wintrobe MW, editor. Blood. Pure and eloquent. New York: McGraw-Hill, 1980;1-31.

Wintrobe MM. Hematology, the blossoming of a science. In: Wintrobe MM, editor. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:1:47.

Capítulo 3

Anemia: consideraciones generales y clasificación

David Gómez Almaguer

DEFINICIÓN

La anemia es la disminución de la concentración de hemoglobina, el hematócrito 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. Desde el punto de vista funcional se puede definir 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 déficit de hemoglobina, por lo que la anemia se define con más frecuencia como un descenso de la concentración de la hemoglobina (Hb) expresada 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 tisular, la causa y la patogenia de ésta. La capacidad reducida del transporte de oxígeno moviliza los mecanismos fisiológicos compensadores diseñados para prevenir o atenuar los efectos de la anoxia tisular. 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 tisular ocurre cuando la presión de oxígeno en los capilares es demasiado baja para suministrar suficiente oxígeno para las necesidades metabólicas de las células. En un individuo sano, la masa de eritrocitos debe proporcionar a los tejidos 250 ml/O_2/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 5 000 ml/min, 1 000 ml/min están disponibles para los tejidos, es decir, hay una reserva fisiológica adicional a las necesidades basales de 750 ml/min.

Diversos mecanismos compensadores se activan en el paciente anémico, entre ellos una disminución del consumo de oxígeno por cambios metabólicos, lo que puede no suceder en pacientes con cáncer.

La reducción de la afinidad que tiene la hemoglobina causada por el oxígeno, manifestada por la desviación a la derecha de la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina, el incremento del riego tisular por cambios en la actividad vasomotora y la angiogénesis son otros mecanismos compensadores. El gasto cardiaco, que en una persona previamente sana no se incrementa hasta que la hemoglobina desciende por debajo de 7 g/100 ml, y el aumento de la función pulmonar son otros cambios de adaptación a la anemia. La producción de eritrocitos se incrementa 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 de pacientes con hemólisis aguda y crónica; este último efecto tiene la mediación del aumento de la eritropoyetina, hormona cuya síntesis es inversamente proporcional a la concentración de hemoglobina.

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

- Producción deficiente.
- Destrucción (hemólisis) o pérdida de sangre.
- Combinación de los factores anteriores.

La falta de eritrocitos circulantes impide el suministro suficiente de oxígeno a los tejidos, lo que ocasiona debilidad, cefalea, mareo, 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 (uñas

en cuchara) y caída de cabello en la deficiencia de hierro; fiebre y púrpura en leucemias agudas y anemia aplásica, entre otros.

Cuando la anemia tiene un inicio lento o crónico, 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 de la hemoglobina produce síntomas con rapidez, como sucede en la hemólisis o en la hemorragia aguda.

CLASIFICACIÓN

La anemia se puede clasificar en términos morfológicos si se consideran el tamaño y la cantidad de hemoglobina que contiene cada eritrocito, pero también es posible tomar en cuenta la causa que la produce, es decir, 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 sean estos valores, las anemias pueden dividirse como sigue:

1. **Normocítica normocrómica (VGM y HCM normales).** En este grupo se incluyen la anemia por hemorragia aguda, las anemias hemolíticas y la anemia por alteración de la médula ósea.
2. **Microcítica hipocrómica (VGM, HCM y CMHG bajos).** Pertenecen a este grupo la anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica), la talasemia y el saturnismo o intoxicación por plomo.
3. **Macrocítica 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

En cuanto a los factores etiológicos, puede clasificarse en las siguientes entidades:

1. Anemia secundaria a falta de producción por trastornos de la médula ósea: anemia aplásica, aplasia pura de serie roja y mielodisplasia.
2. Anemia secundaria a un defecto en la síntesis del DNA.
3. Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B_{12} y ácido fólico).
4. Anemia secundaria a un defecto en la síntesis de globina: talasemia.
5. Anemia secundaria a un defecto en la síntesis del hem: deficiencia de hierro.
6. Anemia secundaria a la destrucción aumentada de eritrocitos: esferocitosis hereditaria, drepanocitosis, deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica microangiopática, anemia hemolítica autoinmune o isoinmune.
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 establecer el diagnóstico o bien aproximarse a él 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 notable indican con gran probabilidad el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. Como es posible advertir, 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 los 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 hística 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 calcular de manera aproximada cuánta es la producción diaria de eritrocitos, y ésta 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 de la cifra de reticulocitos (alrededor de una semana después), 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 dilucidan la causa de la anemia. Otra indicación es la presencia de bicitopenia o pancitopenia, ya que estas alteraciones se deben con frecuencia a un defecto de la médula ósea.

El estudio no es sistemático, por lo que primero debe obtenerse 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 aspiración 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 solicitan dos estudios para valorar la médula ósea: uno es la aspiración 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 aspiración suele resolver la mayor parte 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 eleva 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 hace posible detectar la elevación de la creatinina o la urea, o bien de las globulinas, que se incrementan con frecuencia en el caso del mieloma múltiple.

CONCLUSIÓN

Como se ha descrito, cada caso se debe estudiar sin perder de vista el principio básico de conocer de modo adecuado a cada paciente en términos clínicos. 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, tumor, infección crónica, hipotiroidismo, etc., por citar algunos ejemplos.

Los estudios especiales sólo deben solicitarse cuando se cuente con cierta seguridad y orientación. En consecuencia, sería incorrecto obtener la cuantificación de hierro o ferritina sérica en un enfermo con anemia macrocítica o la determinación de la vitamina B_{12} o los folatos en un paciente con anemia microcítica e hipocrómica que presente hemorragia oculta en heces ya demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

Clarck SC, Sieff CA. The anatomy and physiology of hemopoiesis. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. Hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009.

Koury MJ, Lichtman MA. Structure of the marrow and the hematopoietic microenvironment. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seglishon U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;41-74.

López KX. Hematopoyesis. En: Ruiz AGJ, editor. Temas de medicina interna: leucemias agudas. México: McGraw-Hill Interamericana, 1993;1.

Means RT, Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;779-809.

Prchal JT. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;455-462.

Capítulo 4

Interpretación clínica de la biometría hemática

Carlos Almaguer Gaona

INTRODUCCIÓN

La biometría hemática es uno de los estudios solicitados al laboratorio con más frecuencia, 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 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 biometría hemática es útil para el diagnóstico y vigilancia de diversos trastornos, pero se utiliza más a menudo para el seguimiento de pacientes con quimioterapia o radioterapia, y también 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 éstos se consideran específicos para determinar un diagnóstico definitivo, por lo que se requiere el apoyo de la biometría hemática y otros estudios de laboratorio y de la médula ósea.

Cuadro 4-1. Utilidad de la biometría hemática

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

SERIE ERITROCITARIA

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

Los índices eritrocitarios 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 estudiada.

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

Cuadro 4-2. Cálculo de los índices eritrocitarios

Concentración media de hemoglobina globular (CMHG)	$\frac{\text{Hemoglobina} \times 100}{\text{Hematócrito}}$	30-37
Volumen globular medio (VGM)	$\frac{\text{Hematócrito} \times 100}{\text{Núm. de eritrocitos}}$	80-95 fl
Hemoglobina globular media (HGM)	$\frac{\text{Hemoglobina} \times 100}{\text{Núm. de eritrocitos}}$	27-34 pg

Cuadro 4-3. Interpretación del recuento de reticulocitos

Hemoglobina	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Hematócrito	Normal	Normal	Disminuido	Disminuido
Núm. de eritrocitos	Normal	Normal	Disminuido	Disminuido
Reticulocitos	Normales	Aumentados	Normales	Aumentados
Conclusión	Normal	Anemia hemolítica compensada	Falta de respuesta de la médula ósea	Recuperación por tratamiento

en eritrocitos maduros. Se acepta como cifra normal 0.5 a 1.5%. Son determinantes en la clasificación fisiopatológica de las anemias, las cuales se dividen, de acuerdo con los mecanismos de producción, en arregenerativas, regenerativas y por secuestro.

En la actualidad se utiliza la citometría de flujo para determinar el recuento absoluto de reticulocitos. Para la correcta interpretación 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 el cuadro 4-3 se muestra la combinación de resultados más comunes. Por consiguiente, por ejemplo, pueden obtenerse cifras altas de reticulocitos y una cifra normal de hemoglobina, lo que puede suceder en una anemia hemolítica compensada. A la inversa, una 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.

En la actualidad, el recuento total de leucocitos se lleva a cabo mediante aparatos automatizados con gran precisión y exactitud. Se acepta como normal un valor de 4 000 a 11 000 leucocitos/µl.

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

El recuento diferencial de Schilling se efectúa 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.

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 sea la muestra, tanto mayor será 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 de la figura 4-1 ilustra lo anterior. En la parte superior, 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.

Cuadro 4-4. 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 = 2 500/mm³ (1 000-4 800/mm³)
Neutrófilos = 4 400 (1 800-7 700/mm³)

Ejemplo:

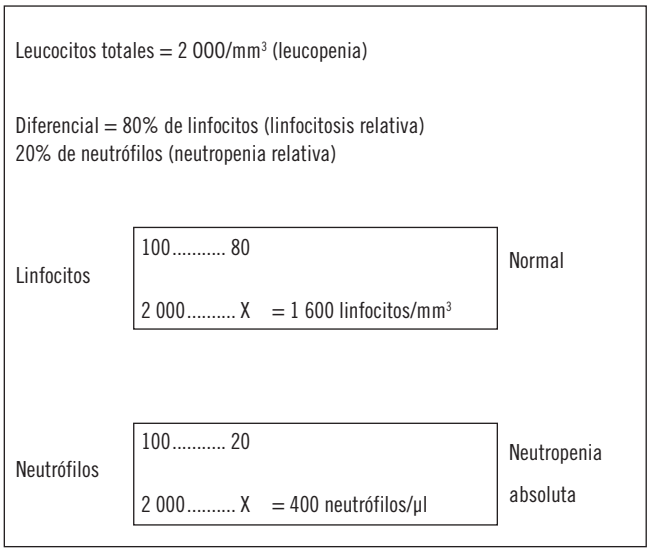


Figura 4-1. Cálculo de los valores absolutos mediante el recuadro vital de los leucocitos.

PLAQUETAS

Los valores normales de las plaquetas varían en recién nacidos y adultos de 150 000 a 450 000 plaquetas/µl. Un recuento menor de 150 000 plaquetas/µl indica por definición una trombocitopenia y uno mayor de 450 000 plaquetas/µl señala 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 citados 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 más se altera. También se incluyen otros estudios independientes de la biometría hemática relevantes para el diagnóstico específico.

Enfermedades principales que afectan a la serie eritrocitaria

La anemia es un síndrome, lo que significa que tiene varias causas. En realidad, hay aproximadamente 500 factores causales y en cada paciente la causa debe determinarse con exactitud con la finalidad de instituir un tratamiento apropiado. Por ejemplo, la administración de ácido fólico no cura la deficiencia de hierro y, a su vez, éste no revierte la anemia megaloblástica por deficiencia de folatos.

Anemia por deficiencia de hierro (cuadro 4-5)

En los índices eritrocitarios 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 se esperaría, dada la magnitud de la anemia. Los estudios accesorios complementan el diagnóstico específico.

Anemia megaloblástica (cuadro 4-6)

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, 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 (macrocitos). 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. La aspiración de médula ósea muestra la hipercelularidad y la eritropoyesis megaloblástica.

Anemia aplásica (cuadro 4-7)

Es causa de pancitopenia con índices eritrocitarios secundarios normales, lo que indica que los eritrocitos son nor-

Cuadro 4-5. Biometría hemática en la anemia por deficiencia de hierro

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

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

Cuadro 4-6. Biometría hemática en la anemia megaloblástica

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

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; LDH, N, normal; VGM, volumen globular medio.

mocíticos y normocrómicos. La respuesta de la médula ósea es insuficiente y se observa en la escasa presencia de reticulocitos.

La aspiración, y en particular la biopsia de médula ósea, ponen de manifiesto la falta de celularidad normal correspondiente a las tres series celulares, ahora sustituidas por grasa amarilla.

Cuadro 4-7. Biometría hemática de la anemia aplásica

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

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

Cuadro 4-8. Biometría hemática de la esferocitosis hereditaria

Glóbulos rojos Hemoglobina Hematócrito	↓ ↓ ↓ ↓	*Otros estudios* Bilirrubina indirecta: ligeramente ↑ Coombs directo: negativo
VGM	↓	
HGM CMHG	N	
Reticulocitos	↑ ↑ ↑ ↑	*Diagnóstico* Esferocitosis hereditaria
Leucocitos	N o ligeramente ↑	
Frotis	Microesferocitos	
Plaquetas	N o ↑	

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

Esferocitosis hereditaria (cuadro 4-8)

Es la anemia hemolítica hereditaria más común en México. La anemia puede ser leve, moderada o grave, según sea el grado en que esté afectado el paciente. El VGM indica que se trata de 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 microesferocitos. 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, dado que se trata de un defecto intrínseco en la membrana del glóbulo rojo.

Anemia hemolítica por autoanticuerpos (cuadro 4-9)

Es la causa más común de anemia hemolítica adquirida. Se sospecha su presencia cuando hay anemia normocítica nor-

Cuadro 4-9. Anemia hemolítica por autoanticuerpos

Glóbulos rojos Hemoglobina Hematócrito	↓ ↓ ↓ ↓	*Otros estudios* Bilirrubina indirecta: ↑ Coombs directo: Positivo
VGM	N o ↑	
HGM CMHG	N	
Reticulocitos	↑ ↑ ↑ ↑	*Diagnóstico* Anemia hemolítica por anticuerpos
Leucocitos	N o ligeramente ↑	
Frotis	Eritroblastos	
Plaquetas	N o ↑	

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

mocrómica acompañada de hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, además de reticulocitosis importante. Por lo general, los reticulocitos 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 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 principales que afectan a los leucocitos

Leucemia aguda (cuadro 4-10)

Se la 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 mayor parte de los casos acompañados de blastocitos (mieloblastos, monoblastos o linfoblastos), según se observa en el frotis de sangre periférica o en la aspiración de la médula ósea. Como los blastos desplazan a los elementos normales de la médula ósea, se presenta la neutropenia absoluta.

Leucemia granulocítica crónica (cuadro 4-11)

En los resultados de la biometría hemática destaca que la leucocitosis sea tan considerable (incluso hasta 400 000 leucocitos/µl). En la diferencial predominan los elementos maduros, como neutrófilos en banda y segmentados y, en menor grado, metamielocitos, mielocitos, promielocitos, e incluso mieloblastos, según la fase en que se encuentre la enfermedad. Los valores de las plaquetas pueden ser normales o altos. La aspiración de la médula ósea hace evidente la hipercelularidad que se manifiesta en ella.

Cuadro 4-10. Biometría hemática de la leucemia aguda

Glóbulos rojos Hemoglobina Hematócrito	↓ ↓ ↓ ↓	*Otros estudios* Aspirado de médula ósea: hipercelular
VGM HGM CMHG	N	
Reticulocitos	N o ligeramente ↑	*Diagnóstico* Leucemia aguda
Leucocitos	↓ N o ↑	
Diferencial Frotis	Blastos: presentes Neutropenia absoluta	
Plaquetas	↓ ↓ ↓ ↓	

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

Cuadro 4-11. Biometría hemática de la leucemia granulocítica crónica

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

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

Enfermedades principales que afectan a las plaquetas

Púrpura trombocitopénica por autoanticuerpos (cuadro 4-12)

La alteración más importante se encuentra en las plaquetas, que registran valores <100 000 plaquetas/µl. Desde el punto

Cuadro 4-12. Biometría hemática de la púrpura trombocitopénica por autoanticuerpos

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

CMHG, concentración media de hemoglobina globular; HGM, hemoglobina globular media; N, normal; VGM, volumen globular medio.

de vista clínico, el paciente puede manifestar síndrome purpúrico (petequias, equimosis, gingivorragia, hematuria, etc.).

La aspiración de médula ósea suministra 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 autoinmune o isoinmune contra las plaquetas.

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 2006;107:1747.

Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. Am J Clin Pathol 2008;130:104.

Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, et al. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2009;54:842.

Perkins S. Examination of the blood and bone marrow. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2009.

Ryan DH. Examination of blood cells. In: Kaushansky K, Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seglisohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2010;11-24.

Wakeman L, Al-Ismail S, Benton A, et al: Robust, routine haematology reference ranges for healthy adults. Int J Lab Hematol 2007;29:279.

Capítulo 5

Anemia ferropénica

Óscar González Llano

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hierro se define como la disminución del contenido del hierro total en el organismo; 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 la AF el trastorno hematológico que se observa con mayor frecuencia en personas de cualquier edad. Se calcula que 30% de la población mundial sufre algún grado de deficiencia de hierro y la mitad de ellos padecerá AF. La frecuencia de ésta varía de manera notoria de acuerdo con el tipo de sociedad estudiada, con una prevalencia hasta de 50% en países en desarrollo en comparación con 8% en las naciones del primer mundo. A pesar de esta elevada prevalencia, es importante mencionar que el diagnóstico de AF no se establece con la frecuencia debida por diferentes razones, una de ellas la minimización de este problema por parte de la comunidad médica; parecería, sobre todo en niños, que se considera en ocasiones "normal" que un paciente presente algún grado de anemia.

La AF puede tener diferentes orígenes: *a*) disminución del aporte de hierro en la dieta, que representa la causa más común en poblaciones de bajo nivel económico y es la más frecuente en México; *b*) pérdida crónica de sangre; *c*) un aumento de los requerimientos del hierro, como el observado en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y en los niños por encontrarse en etapa de crecimiento, y *d*) causa mixta para explicar la AF, lo que representa una situación muy común.

El cuadro 5-1 muestra los factores etiológicos más frecuentes de la AF.

Cuadro 5-1. Causas más frecuentes de la deficiencia de hierro

Equilibrio negativo de hierro	***Pérdidas sanguíneas***
Menor ingestión de hierro:	*Hemorragias del tubo digestivo:*
Dietas vegetarianas estrictas	Úlcera péptica Varices esofágicas Hernia hiatal Diverticulosis Neoplasias Parasitosis Colitis ulcerativa
Absorción deficiente:	*Hemorragias uterinas:*
Aclorhidria	Menometrorragias Parto
Cirugía gástrica	*Hemorragias urinarias:*
Enfermedad celiaca	Hematuria (lesión renal o vesical)
Requerimientos elevados de hierro	
Infancia	
Embarazo	
Lactancia	

METABOLISMO DEL HIERRO Y FACTORES FISIOPATOLÓGICOS

El hierro es vital para muchos organismos vivos y participa en otros procesos además del relacionado con la producción de hemoglobina, por ejemplo, la intervención en el paso de electrones al espacio intracelular y las diversas reacciones enzimáticas. En condiciones normales existe un equilibrio entre el hierro que se absorbe y el hierro que se pierde 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 ésta; lo que ocurre de forma primordial en los eritroblastos de la médula ósea y 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 en la forma de 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 de 70% del hierro del organismo es funcional; de éste, más de 80% está contenido en la hemoglobina, por otro lado, menos de 30% del hierro se encuentra unido a la proteína de transporte o como hierro almacenado.

La absorción del hierro tiene lugar de manera principal en el duodeno y equivale a alrededor de 10% de lo ingerido en la dieta; en la absorción tiene gran relevancia la forma en que el mineral se encuentra en los alimentos; por ejemplo, el 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 se ingiere más en los países en vías de desarrollo. Es importante mencionar que la absorción está regulada sobre todo por el contenido de hierro de los almacenes corporales, de tal 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 10 a 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 no mayor de 1.0 g.
- La pérdida de 10 a 20 ml de sangre por día conduce rápidamente a un equilibrio 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 las reservas corporales de hierro se agotan, aparece la eritropoyesis deficiente en hierro en la que todavía pueden ser normales los índices eritrocitarios.
- No existe 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 consume 1.0 mg de hierro/día a través de la pérdida de las células de la piel y el intestino, además del que se elimina por el sudor y la orina.
- La mujer menstruante tiene mayores pérdidas diarias de hierro, ya que se pierden con cada ciclo menstrual casi 30 ml de sangre o más, equivalentes a 15 mg de hierro.

Como ya se mencionó, la AF es la última fase de la deficiencia de hierro; antes se observa una fase llamada prelatente en la cual se experimenta una disminución del mineral almacenado, lo que se refleja en una concentración disminuida de la ferritina sérica; si no se corrige la deficiencia aparece la fase latente en la que se produce una reducción del hierro sérico y la saturación de la transferrina sin anemia; si continúa este proceso, se desarrolla por último la fase final de la deficiencia, es decir, la AF; en México la gran mayoría de los pacientes se diagnostica ya con la 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 diversos, según la edad y el 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, caracterizado por fatiga, palidez, palpitaciones, disnea, cefalea, astenia e hiporexia; la gravedad de este síndrome se relaciona directamente con la cifra de hemoglobina y en especial con la rapidez con la cual se presenta la anemia; la mayor parte de las veces se desarrolla en un periodo relativamente largo; esto lleva a muchos pacientes, incluso con concentraciones de hemoglobina muy bajas, a compensarla relativamente bien y muestran síntomas y signos menores. 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 el trastorno de la conducta alimentaria que consiste en la necesidad compulsiva de consumir sustancias que en condiciones normales no se ingieren, como tierra, hielo, yeso y papel. La pica no es un signo patognomónico de AF; sin embargo, su presencia sugiere con solidez su diagnóstico. Es importante mencionar que en los casos de AF por hemorragia crónica, una buena parte del cuadro clínico es secundario al motivo por el cual el individuo sufre la pérdida sanguínea, por ejemplo, dolor epigástrico en caso de gastritis o úlcera péptica.

Si bien es cierto que se ha referido la relación entre AF y algunas manifestaciones clínicas, como falta de interés por el medio, apatía, disminución de la capacidad del cálculo matemático, memoria y concentración, y otros más, no se ha establecido con absoluta certeza, pese a que múltiples informes la sugieren; por otro lado, se acepta que el hierro participa en importantes procesos bioquímicos relacionados con los fenómenos cognitivos, además de la hematopoyesis, sobre todo los vinculados con el aprendizaje, por lo que esta es una razón adicional muy importante para prevenir la aparición de la AF y establecer el diagnóstico de manera temprana en la población en riesgo de padecer esta deficiencia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AF se determina muchas veces de manera tardía. En la mayor parte 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 muestra, además de la disminución de la concentración de hemoglobina, hipocromía (el primer dato de laboratorio observado) y microcitosis (aunque puede ocurrir con normocitosis); otro dato es el aumento del porcentaje de amplitud en la distribución del tamaño del eritrocito (RDW, *red blood cell distribution width*), cuyo valor normal es menor de 14.5%, lo cual es un reflejo de la existencia de eritrocitos de diferentes tamaños y corresponde al fenómeno observado al microscopio que se conoce como anisocitosis; la identificación de microcitosis, hipocromía y RDW elevado proporciona una seguridad diagnóstica superior a 95%. Una cuantificación baja del porcentaje de reticulocitos que se explica por la incapacidad de la médula ósea para producir eritrocitos en cantidades normales apoya en gran medida el diagnóstico de AF.

De forma ocasional, pero no 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, cualquiera que sea la etapa en que se encuentren, tienen una disminución considerable del hierro almacenado, que se refleja en un valor de la ferritina sérica inferior al normal para la edad y el 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 (μg/L), con una mediana de 100 μg/L; en la mujer adulta, los valores correspondientes son de 15 a 200 μg/L, con una mediana de 30 μg/L, en tanto que en los niños son de 30 a 140 μg/L.

Por otro lado, muchas veces es posible llevar a cabo una prueba terapéutica con hierro en la cual un paciente con sospecha elevada de deficiencia de hierro por su historia clínica y los resultados de la biometría hemática (microcitosis, hipocromía y RDW alto) recibe una dosis terapéutica de hierro oral por siete a 10 días; al final de este lapso, una determinación del porcentaje de reticulocitos demuestra un aumento significativo, tal incremento de los reticulocitos confirma el diagnóstico de AF, por lo que debe continuarse con el tratamiento hasta la reposición total del déficit calculado de hierro, incluido el necesario para la saturación de los depósitos, casi siempre hasta por tres a cuatro meses después de normalizarse la cifra de hemoglobina.

En fecha reciente se ha demostrado la utilidad de medir los receptores solubles de transferrina como prueba diagnóstica de AF; esta prueba proporciona una aproximación del contenido de hierro medular, ya que en la AF se encuentran elevados dichos receptores, está indicado utilizar este estudio, de modo específico en los casos problemáticos 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 origen de la pérdida de hierro en la hemorragia crónica. Esta valoración debe llevarse a cabo antes de iniciar el tratamiento para no entorpecer su resultado.

Por último, en la biometría hemática de los pacientes con anemia ferropénica los leucocitos y su diferencial son normales y el recuento de plaquetas puede ser normal; sin embargo, con frecuencia este último se encuentra incrementado de manera reactiva, sobre todo en los niños, en quienes la AF es la principal causa de trombocitosis.

TRATAMIENTO

Existe una gran cantidad de productos que contienen hierro en diferentes presentaciones y que pueden administrarse por las vías oral o parenteral; deben preferirse las presentaciones que contengan sulfato ferroso y que tengan la capacidad de disolverse en el estómago; además, aunque la recomendación habitual para administrar el hierro es de tres veces al día, sin consumo de alimentos por la posibilidad de que éstos interfieran con su absorción, publicaciones más recientes señalan que la administración de una sola dosis diaria con el estómago vacío es al menos tan eficaz como la primera indicación; en todo caso, es claro que a pesar de que se sacrifica en parte su absorción al administrarlo con alimentos, de esta forma se tolera mejor; de igual modo, al administrarlo una

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
Transferrina	A	N	B
RDW	A	N	N
Receptores solubles de transferrina	A	N	N

A, alto; B, bajo; N, normal; RDW, amplitud en la distribución del tamaño del eritrocito; VGM, volumen globular medio.

sola vez al día se obtiene un mejor apego al tratamiento. Deben evitarse las presentaciones con capa entérica y las de liberación prolongada.

La dosis terapéutica de hierro en la AF se debe formular tras considerar el contenido de hierro elemental; en niños debe ser de 6 mg/kg/día y en adultos de 100 a 200 mg/día, durante un periodo de tres a cuatro meses después de conseguir la corrección de la anemia; la finalidad no sólo es normalizar la cifra de hemoglobina, sino también restituir las reservas de hierro en el organismo. Con la dosis e ingestión adecuadas de hierro, la AF 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, lo cual es posible la mayor parte de las veces; no obstante, cuando el hierro no se tolera por esta vía se recurre a la vía intramuscular, que se tolera bien las más de las veces. Es muy importante mencionar que la resolución de la AF no ocurre en menos tiempo porque se utilice la vía parenteral. En este caso, la dosis total de hierro a administrar en miligramos se obtiene al restar 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 reponer los depósitos de hierro. La vía intravenosa constituye una vía de administración excepcional y se acompaña con frecuencia de efectos secundarios que pueden ser de consideración, incluidas las reacciones anafilácticas, si bien han aparecido en los últimos años otras opciones que parecen ser más seguras y pueden por tanto también considerarse. Las indicaciones para elegir la vía parenteral son la presencia de enfermedades gastrointestinales, incumplimiento de la terapia y el caso de pacientes sometidos a diálisis renal.

Con respecto a la participación de la transfusión de concentrado globular en el tratamiento de la AF, debe tomarse en cuenta lo siguiente: no hay una cifra de hemoglobina que permita por sí misma tomar la decisión de llevar a cabo la transfusión de uno o más concentrados globulares; esta práctica debe asumirse siempre sin perder de vista el valor de la hemoglobina, el cuadro clínico del paciente y 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 no es necesaria una transfusión de eritrocitos; por el contrario, los pacientes con evoluciones muy cortas de la deficiencia pueden ser sintomáticos en muy poco tiempo al grado de requerirla, en especial cuando es secundaria a pérdidas notorias de sangre o existe una limitación en la oxigenación en sitios críticos, por ejemplo, en la angina de pecho.

La falta de un incremento del porcentaje de reticulocitos siete a 10 días después del inicio del tratamiento con hierro, o de la obtención de una cifra normal de hemoglobina cuatro o seis semanas después, se puede explicar por lo general por cualquiera de los siguientes mecanismos: elección de un hierro de mala calidad o una dosis insuficiente, incumplimiento del tratamiento, falta de resolución de la causa que generó la deficiencia, persistencia de las pérdidas sanguíneas, o diagnóstico incorrecto de AF.

Por último, es esencial conocer de manera detallada el tema de la AF. Su elevada incidencia en México y su aparición frecuente como manifestación inicial de problemas graves, así como la importancia de su prevención sobre todo en la infancia, hacen obligatorio su conocimiento para establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med 2008;121:943-948.

Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;810-834.

Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2010;565-605.

Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Ther Adv Gastroenterol 2011;4:177-184.

Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. Ann J Hematol 2004;76:74-78.

Capítulo 6

Anemia de la enfermedad crónica

Luz del Carmen Tarín Arzaga

José Carlos Jaime Pérez

INTRODUCCIÓN

La anemia de la enfermedad crónica, llamada también anemia de la inflamación o hipoferremia de la inflamación, es la causa más común de anemia en pacientes hospitalizados y la segunda más frecuente en la población general, después de la deficiencia de hierro.

De forma inicial se vinculó con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos y neoplasias (cuadro 6-1). En la actualidad se sabe que puede relacionarse con otros trastornos, como traumatismo grave, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus y otras anomalías capaces de desencadenar activación inmunológica. En la mayor parte de los casos, la anemia es normocítica, normocrómica e hiporregenerativa; las manifestaciones clínicas características del síndrome anémico son leves y pueden no estar presentes o ser menos evidentes que las manifestaciones de la enfermedad subyacente.

Cuadro 6-1. Enfermedades más frecuentes relacionadas con la anemia de la enfermedad crónica

	Prevalencia estimada (%)
Infecciones (bacterias, parásitos, hongos y virus)	18-95
Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo, vasculitis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal)	8-71
Neoplasias	30-77

PATOGENIA

La anemia de la enfermedad crónica se debe sobre todo a una disminución de la producción de glóbulos rojos y, en menor medida, a un acortamiento de su vida media, ambos ocasionados por la presencia de concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias, de las cuales las más importantes son las interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6), 10 (IL-10) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) producidos por los monocitos, así como a los interferones β y γ producidos por los linfocitos T.

Son dos los principales factores que contribuyen a la menor producción de glóbulos rojos: un metabolismo anormal del hierro y la incapacidad de aumentar la eritropoyesis en respuesta a la anemia:

1. **Metabolismo anormal del hierro:** durante la infección o inflamación los macrófagos captan el hierro con mayor facilidad, lo retienen e impiden su liberación, lo que reduce el nivel de hierro plasmático y limita su disponibilidad hacia los eritroblastos. La hepcidina es la proteína de fase aguda más importante en la homeostasia del hierro en estos procesos y regula de forma negativa la absorción del hierro en el intestino delgado y la liberación del hierro desde los macrófagos al inhibir la expresión de la ferroportina 1, una proteína transmembranal que exporta el hierro desde el interior de las células, como el macrófago, el enterocito del duodeno y el hepatocito. La IL-6 induce la producción de hepcidina en el hígado. Asimismo, IL-1, IL-6, IL-10 y TNF-α inducen la síntesis de ferritina al estimular el almacenamiento y la retención de hierro en los macrófagos.
2. **Incapacidad para aumentar la eritropoyesis en respuesta a la anemia:** ante el descenso de la hemoglobina las cifras séricas de eritropoyetina aumentan, si bien

en menor medida en comparación con otras anemias; esta se considera una respuesta inadecuada que es insuficiente para lograr un aumento de la eritropoyesis. La IL-1 y el TNF-α inhiben la producción de eritropoyetina en el riñón, disminuyen la expresión de los receptores de eritropoyetina en los eritroblastos y retrasan la maduración de los precursores eritroides. La respuesta de las células progenitoras eritroides a la eritropoyetina es inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad crónica y la cantidad de citocinas circulantes. A mayor cantidad de IL-6 y TNF-α, mayor necesidad de niveles más elevados de eritropoyetina para lograr la eritropoyesis.

Otro factor que contribuye al descenso de la hemoglobina en la enfermedad crónica es el acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos por mediación de la eritrofagocitosis. La presencia de citocinas proinflamatorias, en particular IL-1 y TNF-α, induce la liberación de radicales libres y daña la membrana de los eritrocitos y sus precursores, alteraciones que estimulan la actividad fagocítica en el sistema reticuloendotelial.

DATOS DE LABORATORIO

En la mayor parte de los casos la anemia de la enfermedad crónica es leve o moderada; sólo 20% de los pacientes tiene una hemoglobina <8.0 g/100 ml. De forma característica es normocítica y normocrómica, aunque en los casos en los que la enfermedad subyacente tiene una duración prolongada puede ser microcítica e hipocrómica (en tales circunstancias es importante descartar la presencia de anemia por deficiencia de hierro). El recuento de reticulocitos es bajo y es posible encontrar elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, etc.). Véase el cuadro 6-2.

En los pacientes con anemia de la enfermedad crónica, la concentración de hierro y la capacidad de fijación del hierro están disminuidas; la saturación de la transferrina es normal, aunque puede ser baja en casos de más larga duración. Con frecuencia, la ferritina sérica se encuentra elevada en este tipo de anemia, por lo que esta determinación puede resultar poco útil para evaluar el hierro almacenado cuando existe esta anemia; debido a lo anterior, la ferritina sérica se considera disminuida en este grupo de pacientes cuando su concentración sérica es menor de 60 μg/L. Sin embargo, una ferritina disminuida en presencia de enfermedad crónica indica la presencia adicional de deficiencia de hierro. La capacidad de fijación del hierro o saturación de la transferrina es normal o baja en la anemia de la enfermedad crónica, mientras que se encuentra elevada en la anemia por deficiencia de hierro; este es un parámetro útil para diferenciar entre ambas cuando el resto de los estudios no establece la diferencia.

La valoración del hierro en la médula ósea rara vez es necesaria y es poco práctica, dolorosa e incómoda para el paciente, debido a la necesidad de tomar la biopsia correspondiente. No obstante, este procedimiento permite observar directamente la presencia del hierro en los macrófagos; en la anemia de la enfermedad crónica y en la hemocromatosis se identifica una cantidad normal o aumentada, mientras que la disminución en los sideroblastos refleja la ausencia del hierro en los precursores eritroides en la deficiencia de éste.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia de la enfermedad crónica debe enfocarse en la enfermedad subyacente. La mayoría de los pacientes no desarrolla síndrome anémico y por lo tanto no requiere más tratamiento para corregir la anemia. En los casos en los cuales las manifestaciones clínicas exigen una intervención terapéutica se recomienda iniciar con eritropoyetina subcutánea; la transfusión de concentrados de eritrocitos se reserva para aquellos pacientes que no obtuvieron respuesta con la eritropoyetina o cuando es necesario restablecer con rapidez los niveles de hemoglobina, por ejemplo, en una cirugía.

El nivel de hemoglobina al cual se inicia el tratamiento debe individualizarse, según sean los síntomas, la edad y las enfermedades relacionadas en cada paciente. Otros factores que pueden dificultar la recuperación de la anemia, como sangrado, deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B_{12}, deben diagnosticarse y tratarse de manera adecuada. La presencia de anemia en algunas enfermedades empeora

Cuadro 6-2. Diferencia entre la anemia de la enfermedad crónica y la deficiencia de hierro

	AEC	ADH	AEC con DH
Hierro sérico	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Transferrina	Disminuida/normal	Aumentada	Disminuida
Saturación de transferrina	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Ferritina	Normal/aumentada	Disminuida	Disminuida/normal
Citocinas	Aumentadas	Normales	Normales

AEC, anemia de la enfermedad crónica; ADH, anemia por deficiencia de hierro.

el pronóstico y en todas disminuye la calidad de vida de los pacientes, por lo que es indispensable corregir los niveles de hemoglobina aun con anemia moderada, como en los pacientes mayores de 65 años, así como en quienes padecen cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades malignas en tratamiento o en presencia de insuficiencia renal; en estos casos, el objetivo terapéutico es la conservación de cifras de hemoglobina ≥10g/ 100 ml.

Por último, no es raro que los pacientes con anemia de la enfermedad crónica también cursen con deficiencia de hierro, como en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal, o bien que desarrollen una deficiencia funcional de hierro al estimular la eritropoyesis con el uso de eritropoyetina, por lo que debe considerarse en algunos casos la adición de complementos de hierro al iniciar el tratamiento con esta hormona.

BIBLIOGRAFÍA

Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. Am J Med 1989;87:638-44.

Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel disease. Gut 2004;53:1190-1197.

Nordstrom D, Lindroth Y, Marsal L, et al. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1997;1767-73.

Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev 2002;16:87-96.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Eng J Med 2005;352:1011-23.

Capítulo 7

Anemia megaloblástica

David Gómez Almaguer

DEFINICIÓN

Con este término se conoce a la anemia macrocítica, consecuencia de la deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico. El déficit 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, ya que los folatos y la vitamina B_{12} son necesarios para la correcta formación y duplicación del DNA. La división celular alterada y lenta da lugar a que el núcleo y el citoplasma celular pierdan su sincronía normal, lo cual produce al final la maduración de células más grandes, en especial los eritrocitos; por ello, el volumen corpuscular medio se encuentra elevado en tales pacientes. La alteración resultante se denomina eritropoyesis ineficaz.

Este trastorno es la anemia carencial más frecuente después de la anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica). La insuficiencia de dichas vitaminas modifica 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) y diseritropoyesis y gigantismo celular en la médula ósea y la sangre periférica, lo cual explica los términos "anemia megaloblástica" y "macrocitosis" de los eritrocitos. La formación de hemoglobina en el citoplasma de los eritroblastos se mantiene normal.

METABOLISMO DE LA VITAMINA B_{12} Y EL ÁCIDO FÓLICO

Para entender mejor esta anemia es necesario conocer el metabolismo de los folatos y la B_{12}. Los folatos son compuestos que se 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 en poliglutamatos. Las necesidades diarias oscilan entre 50 y 100 μg y aumentan durante el crecimiento y el embarazo. La absorción o utilización, o ambas, pueden afectarse por el alcohol y diversos fármacos. Las reservas duran tres a seis semanas y se encuentran de manera primordial en el hígado.

La vitamina B_{12} 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 propiciar su deficiencia y anemia. Su absorción no es tan sencilla como la de los folatos, ya que requiere una glucoproteína denominada "factor intrínseco", que producen las células parietales del estómago. El factor intrínseco se une a la B_{12} y se desplaza hasta el íleon terminal donde se absorbe gracias al factor intrínseco. La B_{12} viaja en la circulación llevada por la transcobalamina II hasta la médula ósea, el hígado y otros tejidos. Las demandas diarias de B_{12} son mínimas, tan sólo de 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 B_{12}. En la actualidad, sobre todo en el norte de México, la causa más común de la 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 o crecimiento.
- Malabsorción o utilización: fármacos, alcoholismo, enteritis crónicas.

La combinación de una mala alimentación con una demanda excesiva se observa a menudo en el embarazo, en particular durante el tercer trimestre. La enteritis crónica que ocasiona un síndrome de malabsorción es otra causa importante. Los fármacos referidos con mayor frecuencia son los anticonvulsivos, sobre todo los hidantoinatos y el fenobarbital, la sulfasalazina, los anticonceptivos orales y la pirimetamina. En la hemólisis crónica, por ejemplo, la relacionada con la esferocitosis hereditaria, es necesario suministrar 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 la anemia por deficiencia de vitamina B_{12} 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 B_{12} y consiste en un ataque autoinmune dirigido contra la mucosa gástrica, lo cual ocasiona 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 la enfermedad de Addison y el hiperparatiroidismo. Es más frecuente en mujeres (1.6:1), población en la cual 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 desarrolla carcinoma del estómago.

Causas más raras las constituyen los errores congénitos del metabolismo del folato y 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 esencialmente de debilidad, mareo y 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 experimentar además pérdida de peso, alteraciones neurológicas combinadas (parestesias, ataxia, etc.), si bien en la práctica cada vez se observan con menor frecuencia porque el diagnóstico se establece en la actualidad 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 moderadamente crecido 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 B_{12} 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 simétrica; 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 hay en verdad anemia megaloblástica; el segundo paso consiste en determinar si la causa es la deficiencia de B_{12} o folatos y, por último, es preciso buscar el origen de la deficiencia, desde una simple alimentación deficiente hasta una anemia perniciosa.

El diagnóstico de la anemia megaloblástica se basa en el hallazgo de 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 de 120 a 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 provoca 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 reconocen macrocitosis oval y macropolicitos polisegmentados (neutrófilos hasta con seis núcleos), además de leucopenia y trombocitopenia moderadas. En casos más graves se observan punteado basófilo de los eritrocitos y residuos nucleares en ellos, en la forma de anillos de Cabot y cuerpos de Howell-Jolly.

Para clasificar la anemia es necesario recurrir a la historia clínica. En consecuencia, una mujer en el tercer trimestre del embarazo presenta por lo regular 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 es posible medir la concentración sérica de la vitamina B_{12} o la de folatos, o bien puede realizarse una prueba de Schilling con radioisótopos (B_{12} marcada) para determinar si la vitamina se absorbe sin necesidad de agregar factor intrínseco o se requiere esta proteína.

Las pruebas confirmatorias son útiles en casos dudosos, aunque por lo general una buena historia clínica y una prueba terapéutica con B_{12} bastan para clasificar de manera económica y rápida a la anemia perniciosa.

Por último, es necesario practicar una endoscopia gástrica y una biopsia para demostrar la atrofia gástrica o la gastritis crónica, así como descartar la presencia de cáncer gástrico.

La macrocitosis, por su parte, es un dato de laboratorio, y se reconoce en diversas circunstancias clínicas, por ejemplo, en el recién nacido, anemia aplásica, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, leucemias agudas y alcoholismo; consumo de fármacos, sobre todo los quimioterapéuticos, antirretrovirales (zidovudina), anticonvulsivos (hidantoinato, ácido valproico), antiinflamatorios (sulfasalazina), antibióticos (sulfas, trimetoprim), hipoglucémicos (metformina), etc. Sin embargo, en la anemia megaloblástica la macrocitosis es más notable, con un VCM muy elevado.

TRATAMIENTO

Algunos enfermos de edad avanzada presentan anemia con repercusiones hemodinámicas, entre ellas taquicardia, cardiomegalia, insuficiencia cardiaca de gasto alto, edema, gran debilidad, y otras más. En ellos es prudente recurrir a la administración de sangre en forma de concentrado globular; por lo general se administran dos unidades mientras el tratamiento de reemplazo vitamínico correspondiente surte 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 y se refleja 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 equilibrada corrige el defecto sin necesidad de agregar vitaminas; lo mismo sucede al nacer, un hijo de madre embarazada que sufre deficiencia de ácido fólico, o bien la suspensión de la hidantoína o los anticonceptivos orales en otros pacientes. En otras circunstancias, como en la anemia hemolítica crónica, la administración de ácido fólico de manera crónica es obligatoria.

La deficiencia de vitamina B_{12} se trata con la administración intramuscular de ésta. Una dosis de 1 000 unidades de cobalamina cada semana por dos o tres dosis y luego 1 000 unidades cada seis meses suele ser más que suficiente. También se puede administrar una sola dosis de 5 000 unidades cada 6 meses por vía intramuscular. La megadosis por vía oral puede funcionar y existen presentaciones de la vitamina para uso intranasal. La administración es casi siempre de por vida, si es que el defecto no se corrige, como el caso de la anemia perniciosa. La rapidez de la respuesta es la misma que la observada en la deficiencia de folatos; se inicia en siete días y por lo regular se completa en cuatro a seis semanas.

Los pacientes con anemia perniciosa pueden sufrir con mayor frecuencia que la población general 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

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.

Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;533-564.

Hamilton M, Blackmore S. Investigation of megaloblastic anaemia. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates L, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th. ed. London: Churchill Livingstone, 2006;161-186.

Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez CFJ, Rivadeneira L, et al. Frecuencia de anemia megaloblástica en la práctica privada de Puebla. Med Univers 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.

Capítulo 8

Anemia aplásica

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 se sustituye por tejido graso. Esta enfermedad figura dentro de las anemias consideradas como arregenerativas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la aplasia adquirida en el mundo occidental es de 2 casos nuevos por millón de habitantes por año y es mayor en la región este de Asia. En México la incidencia es elevada, ya que figura entre los países del mundo con mayor número de casos (4.2 cada año por millón de niños y 3.8 por millón en la población mayor de 15 años). La distribución por edad muestra dos picos de incidencia mayor, el primero en niños y adultos jóvenes y el segundo después de los 60 años de edad.

AGENTES CAUSALES (cuadro 8-1)

En 80% o más de los casos no es posible demostrar una relación entre algún agente y la enfermedad. La inmensa mayoría de los casos se debe a un proceso autoinmune mediado por los linfocitos T que atacan y destruyen a las células hematoprogenitoras o células madre hematopoyéticas, sin identificación aún del antígeno causante.

La lista de los agentes etiológicos que participan en el origen de la aplasia medular es extensa (cuadro 8-1); el daño a la médula ósea secundario al consumo de fármacos puede

Cuadro 8-1. Clasificación causal de la aplasia medular

Aplasia medular autoinmune adquirida
Aplasia medular secundaria
Radiaciones ionizantes
Fármacos 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
Timoma
Enfermedades autoinmunes Lupus eritematoso diseminado Enfermedad de injerto contra huésped
Embarazo Aplasia medular congénita Disqueratosis congénita Disgenesia reticular Anemia de Fanconi

depender de la dosis, por ejemplo, en los medicamentos administrados en la quimioterapia antineoplásica, o bien del efecto de sensibilidad (reacción idiosincrásica) en el cual la dosis no es el factor precipitante, como ocurre en los casos vinculados con el uso de cloranfenicol, fenilbutazona, sulfamidas, así como anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y metales (p. ej., oro, arsénico, bismuto y mercurio). Otros compuestos tóxicos con efecto similar son los insecticidas.

A pesar de esta información, en la mayor parte de los casos no es posible encontrar y comprobar la relación de un agente externo con el inicio del padecimiento. En esta gran proporción, la aplasia se debe a un trastorno autoinmune adquirido.

Existe un porcentaje bajo de pacientes que pueden presentar un cuadro inicial de anemia aplásica que luego, en algunos meses, se transforma en una leucemia aguda. Asimismo, hay pruebas claras de que algunos pacientes con diagnóstico confirmado de hemoglobinuria paroxística nocturna desarrollan después de algún tiempo anemia aplásica.

Se conoce además una variedad de enfermedades relacionadas con hipoplasia medular e incluidas en el grupo de la aplasia congénita, entre ellas la disqueratosis congénita, un síndrome de afectación medular constitucional, la disgenesia reticular y otra notificada en lactantes o niños pequeños y vinculada con otros defectos congénitos, la denominada anemia de Fanconi, que fue el primer trastorno tratado con un trasplante de células hematoprogenitoras de cordón umbilical.

ASPECTOS PATOGÉNICOS

La hematopoyesis normal depende de una compleja interacción de varios tipos celulares, incluidas las células madre y el microambiente medular; sin embargo, no resulta sencillo precisar cuál es la alteración inicial y cuál es la relación entre ambos.

Estas consideraciones patogénicas fundamentan el empleo de los inmunosupresores, como la globulina antitimocito, en el tratamiento de esta enfermedad, así como de factores estimuladores de colonias de granulocitos y el trasplante de células hematoprogenitoras. Es posible que los dos mecanismos operen al final en un mismo paciente; por ejemplo, un fenómeno citotóxico podría activar la hipocelularidad al destruir la mayor parte de las células madre hematopoyéticas. A continuación, los linfocitos T, como respuesta a los antígenos liberados de las células madre dañadas o destruidas, o bien como una simple expresión de su función reguladora normal, podrían perpetuar la hipocelularidad y evitar de ese modo la repoblación de la médula.

En fecha reciente, con el reconocimiento de los defectos genéticos en los telómeros y la reparación de éstos en múltiples enfermedades, se ha descrito que esto puede estar presente en la aplasia, particularmente en la disqueratosis congénita; no obstante, también se han encontrado mutaciones que dan origen a telómeros cortos en leucocitos de pacientes con anemia aplásica adquirida. La actividad de la telomerasa puede modularse por el efecto de las hormonas sexuales, lo cual podría explicar en alguna medida los efectos terapéuticos de la administración de andrógenos, sobre todo el danazol, en los individuos con anemia aplásica.

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, mareo y síntomas cerebrales y cardiovasculares, son secundarias a la anemia grave; la fiebre aparece como respuesta a los procesos infecciosos (piel, aparato respiratorio, neumonías por microorganismos gramnegativos) que surgen como consecuencia de la leucopenia y neutropenia; el sangrado anormal (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, metrorragia) es efecto de la trombocitopenia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Por lo general, los datos más frecuentes son palidez de piel y mucosas, petequias y equimosis diseminadas; 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 localiza y vincula con un proceso infeccioso definido, por ejemplo, el hallazgo de adenopatía cervical en un sujeto con una infección de las vías respiratorias superiores.

DATOS DE LABORATORIO

En la biometría hemática se observa afectación de las tres estirpes celulares, la cual puede ocurrir en proporción diversa, aunque la presencia de pancitopenia es una característica común.

Los hallazgos más comunes en la serie roja son la presencia de anemia normocítica normocrómica con recuento de reticulocitos menor de 1%. En la serie blanca se reconoce leucopenia con neutropenia, que en algunos casos se considera grave, y en la serie plaquetaria hay trombocitopenia, la cual representa la citopenia más constante al inicio de la enfermedad.

La aplasia puede clasificarse en función de la gravedad de las citopenias como aplasia grave y muy grave. Los criterios para el diagnóstico de anemia aplásica grave son los siguientes:

- Recuento de neutrófilos totales menor de 0.5×10^9/L.
- Trombocitopenia menor de 20×10^9/L.
- Reticulocitos menores de 20×10^9/L.

En la aplasia muy grave el recuento de neutrófilos totales es inferior a 0.2×10^9/L.

Biopsia de médula ósea

De modo característico se identifica hipoplasia medular, con celularidad menor de 30% respecto de lo normal; el espacio medular se encuentra reemplazado por tejido graso y las escasas células presentes son en su mayor parte histiocitos, células plasmáticas, linfocitos y basófilos tisulares. Al momento de la valoración es esencial considerar la edad del individuo, ya que una médula normal en un octogenario podría considerarse hipocelular en un niño.

DIAGNÓSTICO

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

Sin embargo, es importante destacar que en las etapas terminales, después de múltiples eventos de transfusión, 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, septicemia y lupus eritematoso diseminado, entre otras más, se puede identificar una médula ósea hipercelular, al igual que en el hiperesplenismo y las anemias megaloblásticas, anomalías en las cuales están incrementadas además la DHL y la bilirrubina indirecta. En otras ocasiones, el diagnóstico diferencial es más complicado, dado que algunas entidades que ocasionan pancitopenia pueden presentarse con médula ósea hipocelular, como en algunos casos de mielodisplasia, en los cuales pueden verse en las células trastornos de la maduración, y en la hemoglobinuria paroxística nocturna, en la que la prueba de Ham positiva o la ausencia de las glucoproteínas CD55 y CD59 en la citometría de flujo resultan de gran ayuda para confirmar el diagnóstico (cuadro 8-2).

Cuadro 8-2. Diagnóstico diferencial de la pancitopenia

Aplasia medular
Síndromes mielodisplásicos
Leucemia aguda
Leucemia linfocítica crónica
Tricoleucemia
Linfomas
Mieloma
Macroglobulinemia
Mielofibrosis
Mieloptisis
Destrucción o secuestro de células sanguíneas
Esplenomegalia congestiva
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia megaloblástica
Tuberculosis diseminada
Infecciones virales
Kala-azar
Enfermedad de Gaucher
Otras enfermedades por depósito
Enfermedad de injerto contra huésped

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Los pacientes con anemia aplásica "muy grave", tratados de manera enérgica, tienen una supervivencia promedio de tres a seis meses, en tanto que aquellos con anemia aplásica grave pueden tener una supervivencia más prolongada.

Es muy importante distinguir al sujeto con la forma grave de la forma muy grave, ya que esta última debe tratarse con rapidez y de modo intensivo. El individuo con anemia aplásica acude a menudo al hospital por síndrome anémico y fenómenos hemorrágicos, y en menos ocasiones por problemas infecciosos, los cuales pueden ser con frecuencia la causa de la muerte.

Antes de instituir un tratamiento, todos los pacientes deben valorarse con la finalidad de identificar una posible exposición a fármacos que pueden ocasionar anemia aplásica, así como a condiciones propicias para el desarrollo de dicha enfermedad en el trabajo o el hogar.

El tratamiento de mantenimiento de estos sujetos comprende el uso de productos sanguíneos para limitar las manifestaciones clínicas relacionadas con anemia y trombocitopenia; sin embargo, uno de los objetivos fundamentales al utilizarlos es limitar la sensibilización del paciente a los

antígenos HLA presentes en los leucocitos de los productos para transfusión con la implementación de medidas como el uso de productos irradiados y de microfiltros para desleucocitar los productos sanguíneos. Asimismo, es de gran importancia prevenir infecciones con la administración de antibióticos de amplio espectro de manera empírica o selectiva, que además deben iniciarse en fase temprana ante cualquier sospecha de infección.

La práctica de cuidadosas medidas de higiene es una parte fundamental para evitar complicaciones y ello incluye el aseo perianal con baños de asiento, el cuidado de la cavidad bucal y las encías al cepillarse los dientes, dado que esto se acompaña casi siempre de gingivorragia de muy difícil tratamiento. Además, se requieren laxantes formadores de bolo fecal para impedir el estreñimiento, y por tanto el fenómeno de Valsalva, que puede tener como consecuencia sangrado, algunas veces cerebral; asimismo, se recomienda el control de la tos con antitusígenos con el mismo propósito.

Algunos factores, como la edad al momento del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y el uso intensivo del factor estimulador de colonias de granulocitos, pueden causar mayor riesgo para el desarrollo de una evolución clonal de la aplasia a largo plazo. En las personas que recibieron diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor, sin respuesta a los seis meses de tratamiento con aplasia muy grave, se ha observado un mayor riesgo de evolución al síndrome mielodisplásico o leucemia mieloblástica aguda.

La decisión de instituir la primera línea de tratamiento en el individuo depende de diversos factores, entre ellos la edad, gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de un donador de células hematopoyéticas compatible para HLA, las más de las veces un hermano. Tanto la inmunosupresión como el trasplante de células hematoprogenitoras son las principales opciones terapéuticas en esta enfermedad.

Inmunosupresión

En pacientes que no son elegibles para el trasplante, o que no cuentan con un donador compatible para HLA, está indicado el tratamiento con inmunosupresores, como la globulina antitimocito (GAT) a una dosis de 15 a 40 mg/kg/día durante cuatro a cinco días, además de ciclosporina, de forma inicial a 2 mg/kg/12 h. La respuesta a la inmunosupresión se observa en los primeros tres meses de tratamiento. Las desventajas de esta forma terapéutica son la recaída y las reacciones secundarias, como las reacciones anafilácticas o la enfermedad del suero, que es efecto del depósito de complejos inmunes porque la globulina antitimocito se produce en el caballo o el conejo, así como el daño renal por la ciclosporina.

La ciclosporina A administrada como único inmunosupresor tiene una tasa de éxito considerablemente inferior respecto de la de la GAT. En general, 50% de los sujetos que no responden a la GAT lo hace a la ciclosporina. En la actualidad, el protocolo terapéutico con inmunosupresores consiste en la combinación de GAT y ciclosporina A, con una tasa de respuesta de 60 a 80% y sobrevida a cinco años cercana a 75%, en comparación con 80 a 90% para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En los casos en los que un primer curso terapéutico no es efectivo, éste puede volver a utilizarse después de un periodo no menor de cuatro meses tras el primero, si bien la probabilidad de conseguir una respuesta decrece en grado significativo.

En algunos pacientes con aplasia grave que no pueden someterse a un trasplante, y que no respondieron a la GAT ni a la ciclosporina A, se ha administrado con buenos resultados la ciclofosfamida a dosis altas sin rescate por medio de un trasplante; en estos casos, la respuesta obtenida se debe al efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida a la dosis utilizada. Otra opción estudiada en fecha reciente es el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos T, que ha resultado efectivo en casos de aplasia refractaria.

Es importante considerar que la inmunosupresión intensa en los pacientes incrementa el riesgo de que aparezcan procesos clonales, como hemoglobinuria paroxística nocturna, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloblástica aguda.

Los individuos con anemia aplásica moderada pueden tratarse con andrógenos, por lo regular danazol, con una respuesta global de 46% y una sobrevida a cinco años de 60%; asimismo, los andrógenos pueden combinarse con resultados aceptables con la globulina antitimocito. Si se sospecha que la causa de la aplasia es viral, están indicados los antivirales (aciclovir, ganciclovir).

Dentro del tratamiento de soporte debe tenerse en cuenta, además de las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, el uso de quelantes de hierro, para evitar la sobrecarga de éste en sujetos politransfundidos.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los individuos con anemia aplásica grave (<0.5 neutrófilos $\times 10^9$/L) y muy grave (<0.2 neutrófilos $\times 10^9$/L) deben considerarse elegibles para un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como primera línea de tratamiento, 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 evitar en todo paciente apto para trasplante hematopoyético 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 productos sanguíneos radiados y microfiltros para eliminar los leucocitos, dado que aumenta la sensibilización a dichos antígenos con cada transfusión 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; no obstante, 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

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. Am J Med Sci 1997;313(3):159-169.

Gomez Almaguer D, Vela Ojeda J, Jaime Perez JC, Gutierrez Aguirre CH, Cantu Rodriguez OG, Sobrevilla Calvo P, Rivas Vera S, Gomez Rangel JD, Ruiz Argüelles G. Allografting in patients with severe, refractory aplasic anemia using peripheral blood stem cells and fludarabine-based conditioning regimen: the mexican experience. Am J Hematol 2006;81(3):157-161.

Jaime-Pérez JC. Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Tarín-Arzaga LC, Gómez Almaguer. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. Ann Hematol 2011;90:523-527.

Jakob AS, Passweg R, Marsh JCW. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. ASH Hematol 2010:36-42.

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. In: Sekers M, Kalaycio M, Blowell B, editors. Clinical malignant hematology. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;397.

Marsh J. Treatment of acquired aplastic anemia. Haematologica 2007; 92(01):2-4.

Segel GB, Lichtman MA. Aplastic anemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;419-436.

Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003;78(10):1274-1280.

Williams DM. Aplastic anemia. In: Pine JW (ed.). Wintrobe's clinical hematology. 10th. ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999: 1451.

Yingmei Li, Xingxin Li, Meili Ge, Jun Shi, Linsheng Qian, Yizhou Zheng, Jianxiang Wang. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience. Ann Hematol 2011; January (e-pub ahead of print).

Young NS. Telomere bilogy and telomere diseases: implications for practice and research. ASH Hematol 2010:30-35.

Young NS, Maciejewski J. Mechanisms of disease: the pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 1997;336(19):1365-1372.

Capítulo 9

Esferocitosis hereditaria

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 microesferocito 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 presupone que es incompatible con la vida. La incidencia es de 1/2 500 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. Existe una alteración en alguna de las proteínas de la membrana y el citoesqueleto eritrocitario que puede tener una 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 eritrocitario. La enfermedad común (autosómica dominante) se debe a mutaciones primarias en los genes de la espectrina β, la banda 3 o la ankirina. Esta anormalidad tiene como consecuencia una pérdida progresiva de la membrana, acompañada de una disminución del área de superficie del eritrocito y escasa capacidad para tolerar los cambios osmóticos. Lo anterior da lugar a 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 mayor parte 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; véase la figura 9-1 en este capítulo y la 9-2 en el encarte), causantes de 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 al final es 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 acondi-

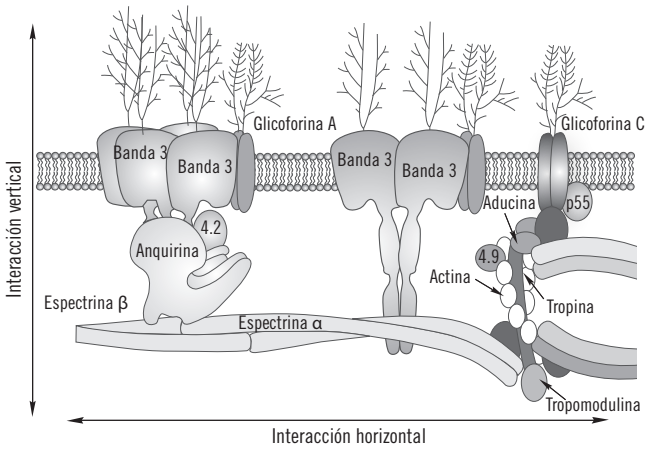


Figura 9-1.

cionamiento esplénico. En éste, los microesferocitos 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 y se "acondicionan" 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 es variable, desde el paciente asintomático hasta la hemólisis grave. La forma leve es difícil de diagnosticar, ya que la concentración de hemoglobina y bilirrubina puede ser normal; en estos casos, la presencia de esferocitos y reticulocitosis ayuda a establecer el diagnóstico. La esferocitosis leve puede agravarse por infecciones concurrentes que provocan 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 una familia a otra. Las principales manifestaciones clínicas son anemia, ictericia y esplenomegalia, aisladas o en conjunto. Hasta 25% de los individuos tiene una anemia hemolítica del todo compensada, con esplenomegalia mínima o sin ella; los esferocitos en el frotis de sangre periférica se observan sólo en 60% de los enfermos. En los casos autosómicos recesivos (muy raros), los pacientes muestran una hemólisis que amenaza la vida y responden sólo de manera parcial a la esplenectomía.

Por lo regular la enfermedad se descubre en la infancia, manifestada por grados variables de anemia, ictericia y esplenomegalia, o en presencia de 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 tiene lugar entre los 10 y 14 días, con reticulocitosis y trombocitosis. En 30 a 50% de los adultos hay antecedentes de ictericia durante la primera semana de vida, aunque el diagnóstico puede ser difícil de establecer 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; puede ser grave y requerir exsanguinotransfusión.

En ocasiones, el individuo 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 se relaciona con el tamaño del bazo; los cálculos de pigmento biliar se encuentran en 43 a 85% de los adultos. De igual manera, puede haber anormalidades óseas causadas por la expansión de la cavidad medular que algunas veces causa 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 típico, la anemia es moderada, la concentración media de hemoglobina globular (CMHG) está incrementada, el volumen globular medio (VGM) es casi siempre 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 globulina α cuya función es captar la hemoglobina libre en el plasma, está ausente o en bajas concentraciones. La médula ósea sufre hiperplasia eritroide.

La prueba de fragilidad osmótica es importante para corroborar el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, aunque tiene una baja sensibilidad, dado que sólo es positiva en 66% de los pacientes no sometidos a esplenectomía, y está también aumentada en la anemia hemolítica autoinmune, el principal diagnóstico diferencial de la esferocitosis hereditaria. Esta prueba cuantifica 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. Algunas veces 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 fijación de eosin-5-maleimida (EMA), se lleva a cabo por citometría de flujo, con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 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 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 (cuadro 9-1).

Cuadro 9-1. Pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria

Prueba de laboratorio	Resultado
Frotis de sangre periférica	Esferocitos (presentes o ausentes) Policromatofilia Poiquilocitosis Anisocitosis
Prueba de Coombs directa	Negativa
EMA (eosin-5-maleimida)	Unión covalente de la banda 3 con Lis-430
Biometría hemática	Hb: 9-12 g/dl (anemia compensada o normal) CMHG: aumentada VGM: normal, bajo o elevado* Reticulocitos: 5-20% RDW >14% (aumentado)
Química sanguínea	BI: aumentada Haptoglobina libre en plasma: baja o ausente
Médula ósea	Hiperplasia eritroide
Prueba de fragilidad osmótica	Aumentada (aun con posesplenectomía)
Prueba de autohemólisis	Hemólisis acelerada a las 24 h
Análisis de proteínas de membrana eritrocitaria	Defecto estructural específico de proteínas de membrana

EMA, fijación de eosin-5-maleimida; Hb, hemoglobina; CMHG, concentración media de hemoglobina globular; VGM, volumen globular medio; RDW, amplitud de distribución del tamaño de los eritrocitos; BI, bilirrubina indirecta.
*Una vez que se ha eliminado la mayor parte de los esferocitos susceptibles, una gran reticulocitosis puede propiciar que el VGM se eleve.

Después de la esplenectomía la hemoglobina se halla en el intervalo alto normal, y los reticulocitos y la bilirrubina dentro de los valores de referencia, si bien la curva de la fragilidad osmótica aún es anormal. Un efecto adicional de la remoción del bazo es el aumento, algunas veces muy notable, de la cuenta de plaquetas, lo cual se debe a que en condiciones normales un tercio de las plaquetas se encuentra almacenado en el bazo.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Ningún dato aislado es característico de la esferocitosis hereditaria, por lo que el diagnóstico depende del conjunto de anormalidades clínicas y de laboratorio descrito. No se requiere transfusión sanguínea, excepto durante las crisis aplásicas. En los casos moderados y graves 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, para evitar el desarrollo de una crisis megaloblástica.

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 identificar cálculos en la vesícula biliar; en ausencia de síntomas, este examen se debe repetir cada tres a cinco años. Los niños gravemente afectados exigen seguimiento clínico continuo, 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 la ecografía abdominal para vigilar el desarrollo de cálculos de pigmento biliar.

La esplenectomía, de preferencia por laparoscopia y acompañada de colecistectomía cuando hay cálculos en la vesícula biliar, resuelve de modo permanente la enfermedad, excepto en los casos autosómicos recesivos, en los que, sin embargo, sí puede lograrse 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 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 esplenectomía, en tanto que el subgrupo de pacientes con ictericia sin cálculos biliares, pero con reticulocitosis grave, 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 sustrae el bazo, el paciente con esferocitosis hereditaria no desarrolla cálculos de pigmento biliar. Es importante señalar que sólo 50% de los cálculos de bilirrubina es radiopaco y visible en la radiografía, en tanto que el ultrasonido tiene una sensibilidad de 96%.

Después de unos días tras la esplenectomía, la hemoglobina aumenta y la ictericia se resuelve y el VGM desciende, pero la CMHG permanece alta, y 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 en los pacientes esplenectomizados, sobre todo estreptococos, es recomendable esperar hasta que el niño tenga seis años de edad para realizar la esplenectomía, 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 no se han aplicado ya. El riesgo de sepsis es 200 veces mayor en sujetos esplenectomizados respecto de aquellos con bazo intacto. Por lo anterior, resulta esencial que el paciente al que se le ha extirpado el bazo reciba tratamiento profiláctico 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 incremente la demanda sobre la eritropoyesis. La esplenectomía no debe efectuarse sólo por el hecho de establecer el diagnóstico; por el contrario, debe tomarse en cuenta la gravedad clínica y la presencia o no de complicaciones; la extirpación del bazo está indicada en los cuadros graves y debe considerarse seriamente en los casos moderados, mientras que tal vez 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, presencia de un bazo accesorio, autotrasplante de tejido esplénico durante la intervención quirúrgica o presencia de un defecto eritrocitario adicional, como la deficiencia de cinasa de piruvato.

Una alternativa promisoria es la esplenectomía parcial, en la cual se extirpa una cantidad suficiente de bazo para mejorar la anemia y evitar el secuestro esplénico, pero preservando su función. Este procedimiento quirúrgico se basa en modelos animales, que sugieren que 20% de la masa esplénica es suficiente para mantener la respuesta fagocítica del bazo en respuesta a *Streptococcus pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141(3):367-75.

Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455-74.

Gallagher PG. The red blood cell membrane and its disorders: hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related diseases. In: Kaushansky K, Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seglisohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 8th. ed. New York: McGraw-Hill 2010;617-646.

Hollingsworth CL, Rice HE. Hereditary spherocytosis and partial splenectomy in children: review of surgical technique and the role of imaging. Pediatr Radiol 2010;40(7):1177-83.

Tavazzi D, Taher A, Capellini MD. Red blood cell enzyme disorders: an overview. Pediatric Ann Thorof 2008;37(5):303-10.

Capítulo 10

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

José Carlos Jaime Pérez

ANTECEDENTES

Al igual que los defectos estructurales de la membrana, los defectos enzimáticos del eritrocito se heredan. Hay tres deficiencias enzimáticas que causan anemia hemolítica con mayor frecuencia: las de G6PD, cinasa de piruvato (PK) y reductasa de 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 el metabolismo del glutatión producen síndromes hemolíticos que tienen en común una menor generación de glutatión reducido y la desnaturalización oxidativa de la hemoglobina, lo que ocasiona estrés oxidativo de los eritrocitos y producción de hemólisis intravascular.

La deficiencia de G6PD constituye el defecto metabólico del eritrocito más frecuente 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, necesaria 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 de su actividad enzimática, movilidad electroforética, capacidad para utilizar diferentes sustratos análogos, estabilidad al calor y pH óptimo. Se han identificado más de 120 mutaciones que afectan 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 el defecto se debe a la herencia de dos genes mutantes, un fenómeno raro.

CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA DESTRUCCIÓN ERITROCITARIA 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 1 a 5, con un grado creciente de actividad de la enzima, de tal manera que en la clase 1 hay menos de 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 metabo-

lismo 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; se crean así complejos insolubles de globina, que se desnaturaliza y forma masas fijadas a la membrana de la célula. Estas masas constituyen los cuerpos de Heinz, integrados por la hemoglobina desnaturalizada, que al modificar la elasticidad de la membrana impiden que el eritrocito se deforme y éste queda atrapado en el bazo y el hígado, en donde lo eliminan los macrófagos. Es probable que la hemólisis sea el resultado de la rigidez de la membrana, sobre todo en un plano extravascular, aunque la lesión de la membrana puede ser de tal magnitud que ocasione crisis de hemólisis intravascular, acompañadas 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 fármacos con un alto potencial redox (oxidorreducción) y por ciertas alteraciones metabólicas e infecciosas o incluso por un procedimiento quirúrgico.

El ejemplo típico es 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 3 a 4 g/100 ml de Hb. El frotis de sangre periférica muestra la presencia de fragmentos eritrocitarios, microesferocitos y células con aspecto de haber sido mordidas que representan la eliminación reciente de cuerpos de Heinz, los cuales pueden demostrarse en una tinción supravital del frotis de sangre periférica. A los cinco días se observa 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 referidos figuran *Salmonella* sp., *E. coli*, el estreptococo hemolítico β y las rickettsias. En individuos deficientes en G6PD con hepatitis infecciosa la hemólisis es muy grave y se caracteriza por un aumento extremo de la bilirrubina sérica. Se desconoce el mecanismo hemolítico participante en las infecciones. 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 hay hemólisis de por vida, sin infección o exposición a fármacos; 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 exsanguinotransfusión; la hemólisis ocurre sin la presencia de factores precipitantes. En la infancia pueden surgir crisis aplásicas vinculadas con ataques febriles; la ingestión de habas exacerba el cuadro hemolítico.

La hemólisis puede ser compensada, ya que la Hb es por lo general de 8 a 10 g/100ml. 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 letal; ocurre las más de las veces en varones de uno a cinco años de edad con síntomas de hemólisis intravascular aguda. Se presenta 5 a 24 h después de la ingestión, acompañada de cefalea, náusea, dolor de espalda, escalofrío 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 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 inmunológicas. Por lo regular se presupone su existencia durante o después de una infección o la exposición a un fármaco 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 enzi-

máticos más elevados de los eritrocitos jóvenes y los reticulocitos podrían producir un resultado falsamente negativo.

Pruebas de búsqueda de deficiencia de G6PD

Estos exámenes identifican casi siempre 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.

Prueba de reducción de la metahemoglobina

Detecta la generación de NADPH por la G6PD de manera indirecta. Es conocida como prueba de Brewer.

Prueba de cianuro ascorbato

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

TRATAMIENTO

Consiste esencialmente en evitar la exposición a fármacos que precipitan la hemólisis (cuadro 10-1). Las mujeres heterocigotas embarazadas o en lactación también deben evitar este tipo de fármacos 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 exsanguinotransfusión durante la primera semana de vida para evitar la aparición de kernícterus; la esplenectomía no es de beneficio.

Cuadro 10-1. Fármacos relacionados con mayor frecuencia con hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD)

Acetaminofén*	Dimercaprol**	Menadiona**	Sulfacetamida**
Acetilfenilhidracina**	Dopamina*	Mentol**	Sulfacitina*
Ácido acetilsalicílico**	Doxorrubicina**	Mesalacina**	Sulfadiacina*
Ácido ascórbico*	Estibofén**	Moxifloxacina**	Sulfadimidina**
Ácido nalidíxico**	Estreptomicina*	Nimesulida**	Sulfafurazol**
Ácido para-aminobenzoico*	Etanol**	Niridazol**	Sulfaguanidina*
Ácido tiaprofénico*	Fenacetina**	Nitrito de isobutilo**	Sulfametoxazol**
Aminofenazona*	Fenazopiridina**	Nitrofurantoína**	Sulfametoxipiridacina*
Antazolina*	Fenilbutazona*	Nitrofurazona**	Sulfanilamida**
Antipirina*	Fenilhidracina*	Pentaquina**	Sulfapiridina**
Astemizol*	Fenitoína*	Perfloxacina**	Sulfasalacina**
Azul de metileno**	Furazolidina**	Pirimetamina*	Sulfatiazol**
Azul de toluidina**	Furosemida**	Primaquina**	Sulfoxona**
Ciprofloxacina**	Gliburida**	Probenecid**	Trihexilfenidilo*
Cloranfenicol**	Glucosulfona**	Procainamida*	Trimetoprim*
Cloroquina**	Ibuprofén*	Proguanilo*	Vitamina K_1*
Colquicina*	Isoniacida*	Quinacrina**	
Dapsona**	Levofloxacina**	Quinidina*	
Difenhidramina*	Menadiol (vitaminas K_3 y K_4)**	Quinina*	

*Riesgo bajo de hemólisis.
**Riesgo alto de hemólisis.

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E. Disorders of red cells resulting from enzyme abnormalities. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ et al. (eds.). Williams hematology. 7th. 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. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). Hematology of infancy and childhood. 7th. ed. Philadelphia: Saunders, 2009.

Roper D, Layton M, Bain BJ. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates L, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 11th ed. London: Churchill Livingstone, 2011.

Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Safety, 2010;33(9):713-26.

Capítulo 11

Drepanocitosis

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 y 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 la proporción restante de 1.5 a 3.2%. 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 a los aminoácidos en las cadenas de globina.

ANTECEDENTES, BASES MOLECULARES Y ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El primero en identificar las células falciformes fue James Herrick, 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 descifró Max Perutz; este último 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 del descenso de la concentración de la hemoglobina fetal ayudó a entender 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 da lugar a que este aminoácido se sustituya por valina. Dicho cambio hace posible que la Hb S se polimerice con facilidad. El gen de la drepanocitosis representa una ventaja genética: protege al portador heterocigoto de sufrir el cuadro de paludismo endémico causado por *Plasmodium falciparum*.

El término enfermedad de células falciformes se refiere a todos los genotipos que contienen al menos un gen drepanocítico; la Hb S constituye al menos 50% de la Hb del individuo. La anemia drepanocítica se debe al estado homocigoto (Hb SS). El fenotipo que tiene 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 talasemia α, que aminora la gravedad de la drepanocitosis al reducir la concentración media de hemoglobina corpuscular, el número de células densas y la tasa de hemólisis.

El cambio molecular 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 crean

una polimerización irreversible, que hace que los eritrocitos adopten la forma característica de hoz o medialuna en el frotis de sangre periférica; lo anterior altera 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. A continuación, los drepanocitos quedan atrapados de manera predominante en el flujo bajo del lado venular de la microcirculación. La vasooclusión también se precipita por 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 causa hipoxia local, mayor 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 su polimerización irreversible, secundaria al daño grave de la membrana eritrocitaria, 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, en particular la presencia de fosfatidilserina, casi siempre del lado citoplásmico, en el lado externo de ella.

FACTORES QUE MODIFICAN 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 una función 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 de 50% de Hb S (25 a 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; 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, que es 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 relación 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 protozoario parásito *Plasmodium falciparum,* quizá por la destrucción preferencial de los eritrocitos parasitados.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El recién nacido está protegido durante ocho a 10 semanas por el alto porcentaje de Hb fetal presente. Es importante advertir que 33% de los pacientes cursa asintomático. 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. Se debe a la obstrucción de los vasos sanguíneos por los drepanocitos rígidos y causa hipoxia y muerte tisular; es más frecuente en huesos, tórax y abdomen. Hay oclusión microvascular en la médula ósea que causa necrosis de ésta, 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 se afecta de forma tan repetida que a los seis u ocho años de edad el paciente se halla "autoesplenectomizado", lo que se puede reflejar en la presencia de eritrocitos que contienen 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, y causan una reticulocitopenia de siete a 10 días de duración.

Crisis megaloblástica

Es efecto del agotamiento de folatos al final del embarazo.

Crisis de secuestro esplénico

Aparece 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/100 µl y su disminución es de 2 a 3 g o más respecto del valor basal, acompañada de esplenomegalia, reticulocitosis y, en ocasiones, trombocitopenia.

Crisis hemolítica

Se debe a un aumento de 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; otras causas son las infecciones diversas y la embolia grasa, posterior a la necrosis de la médula ósea. La infección por parvovirus B19 provoca una forma en particular grave de esta complicación.

El crecimiento de los niños afectados es más lento. Se reconoce un engrosamiento de los huesos a expensas de la cavidad medular, dactilitis y daño de la médula renal con pérdida de la capacidad de concentración. Cuando se presenta priapismo, puede requerir descompresión quirúrgica, que ocasiona impotencia. 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 de la vasculatura retiniana que puede dar origen a infarto de la retina y desprendimiento posterior de ésta. En virtud de la asplenia funcional, las infecciones son más frecuentes y la neumonía por neumococo es la infección predominante; la osteomielitis es relativamente común y es consecuencia de *Salmonella.*

Mención aparte merecen los accidentes cerebrovasculares, las más de las veces por infarto cerebral en la infancia; además, hay infartos cerebrales silenciosos, que pueden causar déficit cognitivo.

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

DATOS DE LABORATORIO

En el frotis de sangre periférica se observan drepanocitos (células en forma de hoz o medialuna), dianocitos y, si existe atrofia esplénica, cuerpos de Howell-Jolly, que corresponden a restos del núcleo. Por lo general, la concentración de hemoglobina fluctúa entre 6 y 9 g/100 ml, con anemia normocítica normocrómica, aumento de la bilirrubina indirecta, reticulocitosis e incremento 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 5 y 15% de la hemoglobina total. Hoy en día se dispone de métodos que usan anticuerpos monoclonales contra la Hb S y 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 con estudio del líquido amniótico. También se puede determinar el diagnóstico en los eritrocitos fetales cuando se encuentran en la circulación de la madre.

Cabe mencionar la importante función pronóstica de los leucocitos, ya que un recuento alto en la biometría hemática predice la gravedad y mortalidad en la drepanocitosis. 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 adhesividad de los leucocitos son determinantes mayores del flujo sanguíneo microvascular. Es interesante advertir que las plaquetas no parecen tener un papel trascendente en el desarrollo de ataques vasooclusivos agudos.

TRATAMIENTO

Consiste esencialmente 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 inducir 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 al tratamiento con este fármaco se incrementa el número de eritrocitos que contienen Hb F, así como la cantidad de Hb F por célula, en tanto que el número de glóbulos rojos densos y reticulocitos relacionados con crisis vasooclusivas disminuye, lo cual mejora la supervivencia del eritrocito en general. La hidroxiurea atenúa 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 término. Se desconocen los efectos de la hidroxiurea en el feto.

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

Los tratamientos que hoy se valoran 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 antagonistas de los canales de iones y las sustancias antiadhesivas y antiinflamatorias.

El trasplante de células madre y la terapia génica se perfilan como los nuevos campos de investigación, conforme se desarrollan nuevas técnicas; la más promisoria es el uso de células madre pluripotenciales inducidas.

Rasgo de células falciformes

Es el estado de portador (heterocigoto) para el gen de la drepanocitosis, es autosómico dominante, no se acompaña de anormalidades clínicas, y la vida media de los eritrocitos es normal. Se diagnostica mediante una electroforesis de Hb que demuestra la presencia de Hb S, que se desplaza detrás de la Hb A. La Hb S siempre es menor en cantidad que la Hb A.

BIBLIOGRAFÍA

Bembury SH. Anemia de células falciformes y hemoglobinopatías relacionadas. En: Bennett JC, Plum F, editores. Cecil Tratado de medicina interna. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997:1013.

Beutler E. The sickle cell diseases and related disorders. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;581-606.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Genetic disorders of haemoglobin. In: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, eds. Essential haematology. 5th ed. London: Blackwell Science, 2006:72-93.

Inati A, Khoriaty E, Musallam KM. Iron in sickle-cell disease: what have we learned over the years? Pediatr Blood Cancer 2011; 56:182-90.

Natarajan K, Townes TM, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Prchal JT, eds. Williams hematology. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2010;709-742.

Roseff SD. Sickle cell disease: a review. Immunohematology 2009;25(2): 67-74.

Steinberg MH. Sickle cell disease and associated hemoglobinopathies. In: Cecil Textbook of medicine, 23th ed. USA: Elsevier PA 2008: 1227-1225.

Stuart MJ, Nagel R. Sickle cell disease. Lancet 2004;364:1343-1360.

Capítulo 12

Talasemias

Guillermo Ruiz Reyes

CONCEPTOS BÁSICOS

Existen dos formas hereditarias de trastornos moleculares de la hemoglobina capaces de provocar anemia: las anormalidades 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 de acuerdo con el nombre o la cadena de globina cuya síntesis se encuentra disminuida. De esta manera, hay talasemias α, β, δ, δ/β y γ/δ/β. 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 dichas 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), considerada como una forma atenuada de talasemia.

Los términos talasemia "mayor", "menor", "intermedia" y "mínima" se utilizan para referirse a la gravedad clínica, no necesariamente a su carácter hereditario homocigoto y heterocigoto. Es recomendable, a fin de evitar confusiones, emplear 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 sea 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 clínicamente 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 es efecto de la eliminación de uno o más de estos genes. La gravedad del padecimiento se relaciona de manera directa con el número de genes eliminados; por su parte, la gravedad de los síndromes talasémicos α depende del número de genes que se eliminen, ya sea uno (que no determina enfermedad) o los cuatro genes. Esta última forma es letal y es causa frecuente de abortos. La hemoglobina fetal de los eritrocitos en estos casos se compone de modo íntegro por tetrámeros de cadena γ, y se la ha denominado hemoglobina "Bart". Dado que esta variante de la hemoglobina se combina ávidamente con el oxígeno, éste no puede liberarse a los tejidos y provoca la muerte por hidropesía fetal, que se manifiesta en la forma de hipoxia intrauterina grave, edema, palidez y hepatoesplenomegalia.

Los diversos genotipos de la talasemia α y la forma clínica que determinan se describen en el cuadro 12-1.

Cuando existe 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. Puesto que la cadena β sintetizada de la globina reemplaza a la hemoglobina fetal, a partir de la infancia posterior y hasta la edad adulta es posible detectar la

Cuadro 12-1. Genotipos de la talasemia α y forma clínica que provocan

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

–, eliminación o ausencia de cadena α; ––, ambos genes eliminados en el locus.

hemoglobina H mediante la electroforesis de la hemoglobina. Este síndrome se vincula con anemia hemolítica crónica de gravedad moderada.

Cuando se encuentran presentes dos genes α normales, se desarrolla una anemia microcítica moderada, designada como talasemia α menor. En esta última no se reconocen anormalidades 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 anormalidad 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 con los que se cuenta por ahora hacen pensar que es menos frecuente que la talasemia β y que debe sospecharse su presencia en los casos de anemia microcítica hipocrómica, en la que los parámetros de hierro y de la fracción A_2 de la hemoglobina se hallan dentro de límites normales.

TALASEMIAS β

Se considera el trastorno genético más frecuente, ya que 3% de la población mundial es portadora de esta anormalidad particularmente común en Italia y Grecia. Su prevalencia más elevada 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 la 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 infrecuente. Se han identificado grupos de población con gran prevalencia de talasemia β, como Tamiahua (15%), y la investigación prospectiva de hemoglobinas anormales en 1 070 sujetos, efectuada durante 23 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 70.9% de todas las anormalidades de la hemoglobina (cuadro 12-2). En investigaciones similares efectuadas en otras partes de México se obtienen resultados similares.

Cuadro 12-2. Hemoglobinas anormales detectadas en 1 070 personas de 3 866 estudiadas en los Laboratorios Clínicos de Puebla de septiembre de 1987 a noviembre de 2010

Alteración	Número	%
Talasemia β		
Heterocigotos	732	
Homocigotos	4	
Talasemia α *Deleción* –α 3.7		
Heterocigotos	8	
Homocigotos	2	
Deleciones –α 2HpH	1	69.9
Talasemias compuestas		
Hb S/talasemia β	33	
Hb S/talasemia β / PHHF	1	
Talasemia δ/β	1	3.3
Hemoglobina S		
Heterocigotos	157	
Homocigotos	108	
Hb SC	5	
Hb SD-Los Ángeles	1	25.3
Otras hemoglobinas		
Hb CC	2	
Hb AC	4	
Hb G-San José	1	
Hb I-Filadelfia	1	
Hb Lepore-Washington-Boston	1	
Hb "rápida"	2	
Hb D-Los Ángeles	2	
Hb Habana	1	
Hb Fannin-Lubbock	3	1.5
Total	1070	100

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 valorar de manera inicial la deficiencia de hierro y, en caso de excluirse esta causa, es preciso investigar la talasemia β y cuantificar la fracción A_2 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 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 sucede con la talasemia mayor o anemia de Cooley.

Las también llamadas formas "intermedia" y "menor" de las 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, mediante los parámetros descritos en el cuadro 12-3, 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 (hemoglobina corpuscular media de 27 a 34 pg). Por lo general, la cantidad de Hb A2 se encuentra aumentada debido al exceso de cadenas α combinadas con cadenas δ. El incremento moderado de Hb F se observa también en 30% de los 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 ocasiona 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 eritrocitaria, incluidos 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 notables de Hb F, que oscilan entre 30 y 100%, con Hb A_2 baja, normal o alta. Las concentraciones de deshidrogenasa láctica, haptoglobina sérica y bilirrubina no conjugada son consistentes con un proceso hemolítico. Cuando las Hb F aparecen en cifras bajas, se puede distinguir la talasemia mayor de la PHHF porque en la primera la distribución intraeritrocitaria 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. En términos clínicos, estos trastornos son semejantes a las talasemias β. Los llamados "síndromes Lepore", a menudo clasificados en este grupo, son consecuencia de 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 desferroxiamina, 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.

Cuadro 12-3. Estudios de laboratorio que permiten distinguir las deficiencias de hierro de las talasemias β heterocigotas

	Amplitud en la distribución eritrocitaria (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

N, normal; E, elevado; B, bajo(a); ST, saturación de transferrina; PPZ, protoporfirina zinc de los eritrocitos; Hb A_2, hemoglobina A_2.

En el diagrama de la figura 12-1 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 zinc de los eritrocitos (PPZ), para descartar o ratificar la deficiencia de hierro y, en caso de que ésta no se demuestre, cuantificar la fracción A_2 de la hemoglobina y, si se identifican 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 A_2. Sin embargo, en ocasiones el diagnóstico no es tan sencillo, dado que en estos sujetos no siempre se observa incrementada la fracción A_2 de la hemoglobina debido a que el individuo tiene alguna forma infrecuente de talasemia δ-β, que no cursa con aumento de Hb A_2 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 anchura de distribución o RDW (del inglés *red blood cell distribution width*). Este índice es un equivalente numérico de anisocitosis, con la ventaja adicional de ser independiente de la percepción 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.

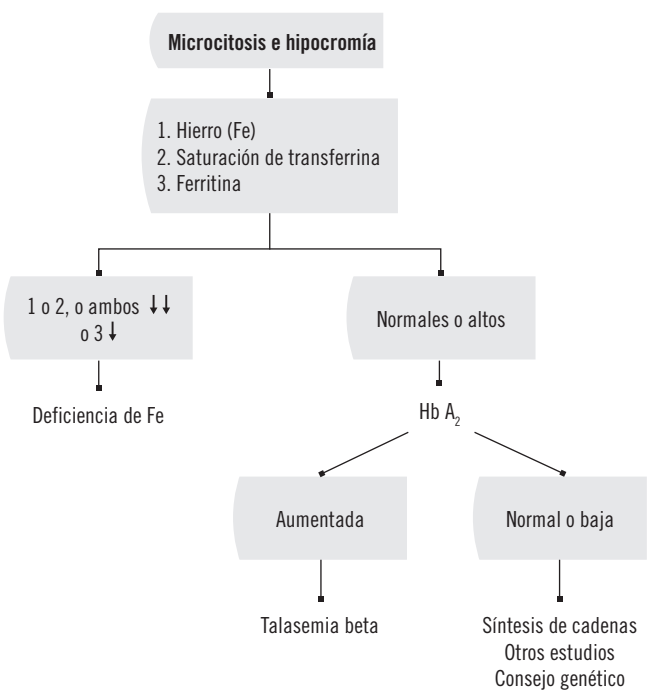


Figura 12-1.

Como no hay tratamiento para los estados heterocigotos de la 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 de forma parenteral, además de ineficaz puede resultar dañina. El médico ha de notificar las implicaciones genéticas con estas personas y aconsejar el estudio de otros miembros de la familia para identificar a portadores adicionales. El consejo genético entre parejas portadoras se debe orientar a evitar la descendencia de homocigotos.

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, Mejia A, Esparza MA, Perez 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, Garcia CD, De la Mora E, Castro FLP, Martinez OLC, Cantu 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 Tamiahua, Ver. Rev Invest Clín (Méx) 1990; 42:189-192.

Reyes NV, Garces 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, Lopez MB, Ruiz RG. Heterozygous β-talasemia: 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. Med Univer 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.

Weatherall DJ. The thalassemias. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;547-580.

Capítulo 13

Anemia hemolítica autoinmune

José Carlos Jaime Pérez
Marisol Rodríguez Martínez

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 fármacos. De manera sistemática, se deben descartar las posibles causas subyacentes de la 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, además de 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 sean las propiedades térmicas de los autoanticuerpos participantes, que son fríos cuando reaccionan con los eritrocitos por debajo de 31°C y de manera óptima a temperaturas cercanas a 4°C, en 20% de los casos; por lo regular son de la clase IgM. Las más de las veces, los autoanticuerpos calientes son de la clase IgG y se fijan a los eritrocitos con mayor avidez a 37°C, lo que sucede en 80% de los pacientes. Hay además casos de AHAI mixta, en la que coexisten ambos tipos de anticuerpos (cuadro 13-1). La incidencia anual de AHAI es de 1/80 000 personas.

MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN ERITROCITARIA

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 y los fagocitan 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 complemento, ya que la IgM fría se "despega" de los eritrocitos al exponerse a 37°C (temperatura central del organismo) al circular la sangre por los distintos órganos.

La anemia hemolítica secundaria a fármacos es indistinguible de la AHAI por anticuerpos calientes, aunque en este caso los anticuerpos no tienen casi nunca especificidad por algún antígeno eritrocitario.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR AUTOANTICUERPOS CALIENTES

Se divide en primaria o idiopática (50% de todos los casos de AHAI, aunque se han publicado porcentajes de 20 a 80% de acuerdo con la población estudiada); la fracción restante se

Cuadro 13-1. Clasificación de la anemia hemolítica autoinmune

De acuerdo con las características serológicas:
Autoanticuerpos calientes, IgG: activos a la temperatura corporal a 37°C
Autoanticuerpos fríos, IgM: activos a temperaturas de 28 a 31°C
Mixta: anticuerpos calientes y fríos
De acuerdo con 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, sobre todo virales y por *Mycoplasma*
Enfermedades inflamatorias crónicas (colitis ulcerativa crónica inespecífica)
Fármacos (metildopa α, quinidina, penicilina, cefalotina, estreptomicina)

denomina 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, si bien es más frecuente en mujeres entre los 20 y 40 años, en tanto que la AHAI por autoanticuerpos fríos se desarrolla por lo general 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 en relación con un padecimiento subyacente que es necesario descartar; entre las enfermedades primarias figuran en particular 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 cardiaca; 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 investigarse.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la AHAI por autoanticuerpos calientes es casi siempre el correspondiente a la aparición insidiosa del síndrome anémico, que incluye debilidad, mareo, fatiga fácil y disnea, a menudo acompañados de febrícula, pérdida de peso, anorexia, molestias gastrointestinales y, en algunos casos, flujo de orina oscura.

Durante la fase activa de la hemólisis el aumento de las concentraciones de hemoglobina libre en circulación consume el óxido nítrico plasmático, con la consecuente activación de las plaquetas y disminución de la fibrinólisis; en consecuencia, se incrementa la probabilidad de trombosis. Esto puede manifestarse en la forma de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.

Exploración física

Hasta 25% de los pacientes presenta linfadenopatía, con ictericia en casos severos. A lo anterior se pueden sumar esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, edema e insuficiencia cardiaca en cuadros crónicos de mayor gravedad.

En la AHAI secundaria se añaden los resultados de la enfermedad primaria. Si coexisten la púrpura trombocitopénica inmune y la AHAI, debe establecerse el diagnóstico de síndrome de Evans.

Datos de laboratorio

La hemoglobina y el hematócrito se encuentran disminuidos conforme al grado de hemólisis. El volumen corpuscular o globular medio (VCM) está incrementado en relación con el número de reticulocitos presentes. Se puede observar reticulocitosis, algunas 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 identificar policromasia, anisocitosis, presencia de microesferocitos, macronormoblastos y autoaglutinación en el caso de anticuerpos fríos. Las plaquetas son normales, excepto en el síndrome de Evans en el que 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/100 ml. 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. Hasta 2 a 4% de las AHAI puede ser negativo en la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs, lo que ocurre sobre todo cuando el anticuerpo participante es de clase IgA.

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

Especificidad

Casi nunca es posible identificar el antígeno responsable, aunque todo tipo de antígenos eritrocitarios se ha referido a lo largo del tiempo como causante de la AHAI; sin embargo, los más frecuentes corresponden a los del sistema Rh.

Opciones terapéuticas

Cuando se realiza el diagnóstico de AHAI la primera indicación es buscar una causa primaria, como lupus eritematoso diseminado y otros trastornos autoinmunes, linfomas, leucemia linfocítica crónica, tumores diversos y fármacos, ya que es necesario el tratamiento de la enfermedad primaria, cuando ésta existe, para lograr la remisión de la enfermedad.

Transfusión sanguínea

En la mayor parte 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 casi siempre se destruye con la misma rapidez que la del paciente, de modo que sólo es una medida de mantenimiento mientras se instituye un tratamiento más específico. Además, la definición del grupo sanguíneo y las pruebas cruzadas pueden ser bastante problemáticas, dado que 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 regular es imposible efectuarlos de manera completa, de tal forma que al final se recurre a la transfusión de la sangre "menos incompatible". Por consiguiente, está indicado transfundir sólo cuando sea estrictamente necesario, con vigilancia estrecha del paciente durante la transfusión; la finalidad es detectar y tratar en fase temprana cualquier reacción hemolítica.

Esteroides

Constituyen el tratamiento inicial de elección en la AHAI por anticuerpos calientes, a una 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 divididos 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/100 ml. Una vez que la Hb llega a 10 g/100 ml, debe iniciarse una reducción progresiva de la dosis de esteroides hasta alcanzar una dosis de mantenimiento máxima de 15 mg/día. En 70 a 90% de los casos la anemia desaparece, y en 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 requieren dosis bajas de prednisona (5 a 15 mg/día) y otro 15 a 20% necesita dosis mayores. Hasta 15 a 20% de los pacientes es resistente a los esteroides, por lo que se requieren otras medidas terapéuticas, como los inmunosupresores o la esplenectomía. Lo mismo es válido para los que precisan dosis mayores de 15 mg/día debido a los efectos secundarios nocivos, como una elevada 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 incluye una disminución de la síntesis de autoanticuerpos, la disminución de la avidez del anticuerpo por el antígeno eritrocitario y el efecto más inmediato de inhibición de la fagocitosis de los eritrocitos sensibilizados por la disfunción inducida de los macrófagos.

Esplenectomía

Está indicada en pacientes resistentes a los esteroides en la fase aguda o que requieren dosis mayores de 15 mg para su control, así como cuando los efectos secundarios o una alteración que ya existía, como la diabetes o la hipertensión, contraindican su uso. Dos tercios de los sujetos esplenectomizados obtienen la remisión, pero las recaídas son habituales debido a que aún se encuentra aumentada la producción de anticuerpos y el hígado suple la función de destrucción de los eritrocitos sensibilizados. Estos individuos deben recibir una atención oportuna y radical durante los episodios febriles con antibióticos a dosis máxima, en virtud de su elevado riesgo de por vida (5%) de presentar septicemia fulminante por neumococos. Está indicada la vacunación contra el meningococo y neumococo en las tres a cuatro semanas anteriores a la esplenectomía.

Anticuerpos monoclonales

Debido a sus buenos resultados en diversos estudios, el tratamiento con rituximab se ha propuesto como segunda línea terapéutica para personas que sufren recaídas o enfermedad resistente a los esteroides, o bien en quienes la esplenectomía representa un gran riesgo para la salud. El rituximab es un

anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 presente en los linfocitos pre-B y en los linfocitos maduros; su acción evita la formación posterior de autoanticuerpos y ello confiere un beneficio adicional a pacientes con anomalías adjuntas en las que se encuentra algún trastorno de estas células, como los linfomas Hodgkin y no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica trombótica. La dosis del rituximab administrada casi siempre es de 375 mg/m^2/sem por cuatro semanas y se ha observado respuesta en 77% de los individuos con una remisión completa en 61% de los casos.

Por su parte, el alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que ocasiona la lisis de los linfocitos que presentan este antígeno en su membrana por medio de fijación del complemento, citotoxicidad e inducción de apoptosis linfocitaria. Este tratamiento puede precipitar una linfopenia marcada y afectar en particular a los linfocitos T, lo cual torna al paciente propenso a infecciones bacterianas y virales; debido a esto se recomienda su uso sólo en pacientes resistentes a otros tratamientos.

Inmunosupresores

La tercera línea terapéutica para sujetos con enfermedad sin respuesta al tratamiento o en recaída incluye regímenes con micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina y azatioprina como monoterapia o en combinación.

La ciclofosfamida se usa a una dosis de 60 mg/m^2/día en combinación con prednisona a una dosis de 40 mg/m^2/día. El micofenolato de mofetilo se ha administrado sobre todo para casos de AHAI secundaria al síndrome linfoproliferativo autoinmune en los cuales se ha observado una excelente respuesta y menos efectos colaterales respecto de otros inmunosupresores.

Otras formas terapéuticas

Plasmaféresis

Sólo algunos pacientes tienen una respuesta temporal, por lo que su uso es controvertido y casi ha caído en desuso.

Inmunoglobulina intravenosa a altas dosis

Es posible lograr el control temporal de la AHAI con esta modalidad terapéutica, que es eficaz debido a la ocupación de los sitios receptores de Fc en los macrófagos por la Ig administrada. Dado que el macrófago fagocita a su vez esta Ig, sólo funciona como una medida temporal, mientras se instituye un tratamiento definitivo, ya que la respuesta se observa en 40% de los pacientes y no resulta eficiente en términos del costo.

Danazol

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

Trasplante de células hematopoyéticas

Tanto el trasplante autólogo de médula ósea como el alogénico se han propuesto como tratamiento para pacientes con AHAI grave resistente y aquellos que dependen de transfusiones constantes; sin embargo, ha mostrado en la mayoría de los sujetos sólo respuestas parciales y alta toxicidad, por lo que no se recomienda su empleo en estos casos.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR AUTOANTICUERPOS FRÍOS

Esta variedad de AHAI se debe a autoanticuerpos que han ampliado de manera patológica su margen térmico y que reaccionan de forma óptima por debajo de 32°C, pertenecen principalmente a la clase IgM y de manera distintiva fijan complemento. Estos anticuerpos fríos producen dos cuadros clínicos diferentes: el síndrome de aglutininas frías o crioaglutininas 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. La IgM es policlonal y con una especificidad anti-I; al fijar complemento provoca hemólisis o sensibiliza a los eritrocitos con fracciones del complemento para que después los fagocite 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 casi siempre transitorios. Las crioaglutininas se vinculan también con linfomas de célula B y 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 de 26 a 31°C. Como resultado, se producen acrocianosis, *livedo reticularis*, síndrome de hiperviscosidad localizada y polineuropatía. Por lo regular, el curso es el de un proceso hemolítico crónico moderado, con una Hb superior a 7 g/100 ml.

Datos de laboratorio

Pueden encontrarse anemia moderada, reticulocitosis, autoaglutinación, bilirrubinas de 3 a 5 mg/100 ml a expensas de la bilirrubina indirecta, hemoglobinuria y hemosiderinuria de bajo grado.

Pruebas serológicas

El título de crioaglutininas, que se estudia 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 se detecta 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 es necesario conservar la temperatura ambiente por arriba de la temperatura a la que se fija el anticuerpo y mantener un adecuado consumo de ácido fólico para sotener la eritropoyesis compensatoria y prevenir una crisis aplásica.

Transfusiones. Es mejor evitarlas, ya que pueden relacionarse con un aumento de 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. Casi nunca son de utilidad.

Inmunosupresores. La supresión de la producción de anticuerpo parece la mejor forma de tratamiento mediante ciclofosfamida o clorambucilo, aunque el interferón α se ha usado con buenos resultados. La fludarabina se ha utilizado combinada con rituximab y ha conseguido 55% de respuestas parciales y 21% de respuestas completas, con una mediana de duración de 66 meses; empero, este régimen debe instituirse con reserva, ya que la fludarabina es causante de la mayor parte de las AHAI secundarias a fármacos.

Bortezomib. Es un inhibidor de la región 26S del proteosoma y se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple; se ha indicado en pacientes con AHAI resistentes al tratamiento con esteroides y rituximab, en combinación con ciclofosfamida y dexametasona, y ha logrado una cifra de hemoglobina normal y la negativización de la prueba de Coombs directa. Como efectos secundarios se han descrito trombocitopenia de grado 1 tras la primera aplicación y de grado 3 tras la segunda, por lo que permanece como tratamiento alterno en casos sin respuesta a esquemas menos radicales.

Plasmaféresis. Puede ser de utilidad en el sujeto con enfermedad aguda, sobre todo en presencia de signos y síntomas de hiperviscosidad, ya que los anticuerpos son de la clase IgM, de predominio intravascular y de fácil acceso para la plasmaféresis.

Anticuerpos monoclonales. Se ha descrito la efectividad del uso del rituximab en la misma dosis de 375 mg/m^2/sem por cuatro semanas con respuesta parcial en 45 a 60% de los pacientes con una mediana de duración de 11 meses.

El eculizumab está dirigido contra la fracción C5 del complemento, por lo que su empleo ha demostrado reducir la hemólisis intravascular y el requerimiento de transfusiones en la hemoglobinuria paroxística nocturna y en personas con AHAI resistente o grave, pero ha incrementado la predisposición a una infección meningocócica, la insuficiencia de la médula ósea y la hemólisis extravascular. Debido a que la actividad de la IgM es intravascular y dependiente en su totalidad del complemento, el eculizumab tiene efectos profundamente benéficos en casos de hemólisis grave y exacerbaciones agudas cuando las concentraciones de componentes del complemento son elevadas.

En el cuadro 13-2 se presentan las distintas modalidades terapéuticas para cada tipo de AHAI.

Hemoglobinuria paroxística al frío

Fue la primera de las anemias hemolíticas en reconocerse y describirse. Se caracteriza por hemoglobinuria súbita después de la exposición al frío; de manera distintiva, se vincula con la sífilis adquirida o congénita o con algunas infecciones virales.

Aspectos causales y patogénicos

El anticuerpo involucrado, llamado de Donath-Landsteiner, es una IgG que actúa como una hemolisina muy poderosa; se la 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, lo que causa hemólisis súbita. La prueba de Coombs es positiva si se realiza en frío. En la actualidad, la mayor parte 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/100 ml; 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 una concentración baja. Por otra parte, el diagnóstico se puede establecer con la prueba de Donath-Landsteiner, que consiste en reproducir las condiciones para la hemólisis al incubar una muestra de sangre del paciente a una temperatura de 4°C y luego

Cuadro 13-2. Tratamientos disponibles para cada tipo de AHAI

AHAI anticuerpos calientes	Corticoesteroides	Metilprednisolona
	Procedimiento quirúrgico	Esplenectomía
	Anticuerpos monoclonales	Rituximab, alemtuzumab
	Immunomoduladores	IgIV
	Andrógenos	Danazol
	Transfusión	Paquetes globulares, plasmaféresis
	Trasplante	TCHP alogénico, TCHP autólogo
	Inmunosupresores	Ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo
	Quimioterapia	Clorambucilo + esteroides, fludarabina + rituximab, RCD, R-CVP, CHOP
AHAI anticuerpos fríos	Corticoesteroides	Dexametasona
	Anticuerpos monoclonales	Rituximab, eculizumab
	Inmunosupresores	Clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina rituximab
	Inhibidor del proteosoma	Bortezomib
	Transfusión	Plasmaféresis

AHAI, anemia hemolítica autoinmune; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; TCHP, trasplante de células hematoprogenitoras; RCD, rituximab, ciclofosfamida y dexametasona; R-CVP, rituximab, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina (hidroxildaunorrubicina), vincristina y prednisona.

recalentarla 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 50% de los casos requiere transfusión de sangre a 37°C.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE MIXTA

Siete a 8% de los casos de AHAI presenta dos anticuerpos diferentes: uno es IgG que reacciona a 37°C y el otro una IgM de reacción en frío. La mayor parte de los casos es de naturaleza idiopática; 20 a 40% de los casos es secundario a lupus eritematoso diseminado y otro porcentaje a linfomas 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). Por lo general, el cuadro es de hemólisis crónica grave.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE SECUNDARIA A FÁRMACOS

Los medicamentos pueden causar AHAI por los siguientes mecanismos:

- Tipo hapteno debido a adsorción (tipo penicilina). El anticuerpo reacciona de manera específica con el fármaco 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 del glóbulo rojo 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 gran concentración de anticuerpo antipenicilina depende de la administración intramuscular antes o después de la intravenosa. Los anticuerpos son casi siempre 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 (α-metildopa). Es la causa más común de AHAI inducida por fármacos. 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 la concentración 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 produce una prueba de Coombs positiva en el 15% de los pacientes que la consume 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 granuloci-

tos, fijando complemento para disociarse después. 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 fármaco.

- 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 notable afinidad del medicamento por el glóbulo rojo, pero no hay un anticuerpo contra el fármaco 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 estreptomicina es un ejemplo típico; 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 antiestreptomicina específico que fija IgG y complemento, con lo que origina hemólisis intravascular.

BIBLIOGRAFÍA

King KE. Review: pharmacologic treatment of warm autoimmune hemolytic anemia. Immunohematol 2007;23:120-129.

Lechner KE, Kager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.

Nathan DG. Anemia hemolítica autoinmune. En: Bennett JC, Plum F, editores. Cecil Tratado de medicina interna. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997:986.

Packman CH. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;539-648.

Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TL, editors. Williams hematology. 7th. ed. New York: McGraw-Hill, 2010:777-798.

Seve P, Philippe P. Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. Expert Rev Hematol 2008;1(2):189-204.

Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 7th. ed. Philadelphia: Saunders, 2009:613-658.

Capítulo 14

Enfermedad hemolítica del recién nacido

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 recién nacido 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 Kell, Duffy o MNS, explican un muy pequeño porcentaje de EHRN. Es, sin duda alguna, la incompatibilidad por el sistema Rh compuesto por más de 50 antígenos que representa el mayor problema, ya que pese a ser menos común que la ABO, el proceso hemolítico puede ser grave; sin embargo, se presentan también casos autolimitados o de moderada intensidad en los que no se requieren medidas terapéuticas especializadas.

En los países desarrollados se reconocen cada vez menos casos de EHRN por incompatibilidad Rh en vista del uso generalizado de la inmunoglobulina anti-Rh; no obstante, si bien con menor frecuencia, todavía es la causa más frecuente de hemólisis grave en el periodo neonatal en México.

FISIOPATOLOGÍA

Desde la demostración original de la existencia del factor Rh se han confirmado más de 50 antígenos que conforman este sistema; aun así, más de 90% de los casos de EHRN por isoinmunización Rh se debe al antígeno D. Se definen como Rh positivas aquellas personas que presentan este antígeno, sea de forma heterocigota (D/d) u homocigota (D/D); por su parte, los individuos Rh negativos no heredaron este antígeno, por lo que su ausencia se denomina por conveniencia D negativo.

Casi la totalidad 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 proporción de los casos la cantidad de sangre no es considerable para experimentar una sensibilización; ésta requiere al menos el paso de 1 ml de sangre fetal incompatible y tal situación tiene lugar sobre todo durante el parto, en abortos o durante el procedimiento de amniocentesis. Se ha definido que la sensibilización de madres Rh negativas con productos Rh positivos sucede en menos de 10% de los embarazos; el riesgo de que ocurra 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 posee. Tal 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 se explica a su vez por diferentes razones, todas ellas con un principio común bien aceptado, el "sangrado fetomaterno", que sucede en casi todos los embarazos (60%), como se mencionó, y es aún más importante en cesáreas, extracciones manuales de la placenta, amniocentesis y aborto espontáneo o inducido.

Cuando la madre Rh negativa se expone por primera vez a los eritrocitos D positivos, se presenta de manera inicial una respuesta inmune primaria, con producción de an-

ticuerpos de clase IgM, que no cruzan la barrera placentaria por su tamaño y por tanto no tienen trascendencia clínica. Si aparece el estímulo inmune secundario representado por un segundo embarazo con un feto Rh D positivo, se activa la respuesta secundaria, con un incremento de 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 en fase más temprana la barrera placentaria y produce una anemia más intensa pese a ser, *in vitro,* menos hemolítica que la IgG3.

Los casos de EHRN por incompatibilidad en el sistema ABO tienen algunas características diferentes en comparación con los observados por incompatibilidad Rh o por otros grupos. Aquí no es necesaria una sensibilización previa, es decir, puede manifestarse desde el primer embarazo, y 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 aunque son las más frecuentes.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico puede variar, desde una anemia leve hasta un cuadro grave con mortalidad elevada; esta variación depende en esencia 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 la hiperbilirrubinemia. Cuando no es posible compensar la hemólisis de manera adecuada, el feto sufre anemia, que en casos graves da origen a insuficiencia cardiaca 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 las más de las veces termina con la vida del producto en el útero o en las primeras horas de vida; por fortuna, este curso se manifiesta en menos de 20% de los casos. Casi todos los recién nacidos con EHRN por Rh nace con anemia leve que no requiere transfusiones o moderada que, si está bien compensada, se presenta sólo con hepatoesplenomegalia moderada secundaria a la eritropoyesis extramedular.

Debido a que la placenta tiene una gran capacidad "aclaradora" del exceso de bilirrubina, la mayoría de los niños no muestra ictericia al nacer; por lo general, ésta se desarrolla durante las primeras 12 a 24 h de vida y tiene su punto máximo en los primeros tres o cuatro días; una vez nacidos, la elevada concentración de bilirrubina indirecta producto de la destrucción de los eritrocitos se agrega al 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 tal 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 el cerebelo, se conoce como kernícterus y produce manifestaciones neurológicas graves; sólo un pequeño porcentaje de pacientes con esta complicación fallece; los sobrevivientes tienen casi siempre 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 un historial clínico completo en el que se detallen factores obstétricos, como abortos previos, hermanos afectados y antecedentes de transfusiones y determinación de grupos sanguíneos en ambos padres. En las embarazadas es importante realizar 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; en caso de resultar positiva debe identificarse el anticuerpo participante y su concentración, el cual exige vigilancia durante el resto de la gestación cada dos semanas. Se acepta que, en la forma más común mediada por el antígeno D, las concentraciones inferiores a 1:16 por lo general no dan lugar a procesos hemolíticos graves. Cuando se hallan cifras superiores es necesario llevar a cabo una vigilancia estricta del embarazo para definir la gravedad del proceso hemolítico, una valoración que incluye la realización de una ecografía para conocer la función cardiaca, el volumen de líquido amniótico y la velocidad de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, la cual es alta en mayor o menor grado en relación con la gravedad de la anemia; además, en algunos casos es necesario analizar el líquido amniótico por medio de una amniocentesis para, mediante espectrofotometría, determinar su contenido de bilirrubina y establecer de esta forma la gravedad de la hemólisis.

En el recién 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 cardiaca, dificultad respiratoria, presencia de ictericia y manifestaciones neurológicas.

La concentración de hemoglobina, el porcentaje de reticulocitos y la presencia de eritroblastos en sangre periférica dependen de la gravedad de cada caso en particular.

Resulta claro que dichos valores deben vigilarse de modo estrecho 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 recién nacido 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, si se toma en cuenta que el depósito de la bilirrubina indirecta en el sistema nervioso central es la principal complicación y una amenaza para la vida, la vigilancia estricta de la bilirrubina es de gran importancia para el seguimiento de los casos; además, deben conocerse las concentraciones de albúmina y gasometrías venosas.

TRATAMIENTO

Se describen por separado tanto la prevención de la aloinmunización como el tratamiento prenatal y el del neonato enfermo, sin perder de vista que todos estos aspectos están relacionados de manera muy estrecha.

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 pacientes Rh negativas que tengan un recién nacido Rh positivo y que no estén isoinmunizadas (prueba de Coombs indirecta negativa). La aplicación se realiza antes de las 72 h después del nacimiento; la dosis recomendada es de 300 μg; cuando hay antecedente de 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, es decir, el equivalente a 30 ml de sangre total. Hasta 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 administración intravenosa 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, que se detecta en el suero materno por medio de la prueba de Coombs indirecta; tampoco se debe administrar 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, son inconvenientes el alto costo económico que esto representa, el efecto de rebote que se observa con frecuencia y el riesgo que implica el procedimiento de la plasmaféresis; de cualquier modo, parecería razonable considerar estas opciones en casos especiales.

El tratamiento prenatal de la EHRN por Rh, también llamado tratamiento fetal, se basa en la transfusión sanguínea intrauterina (TSI), la cual puede administrarse por vía intraperitoneal o intravascular de uso más moderno; dicho procedimiento propio de instituciones especializadas tiene como fin permitir que el feto llegue a una edad gestacional en la cual el nacimiento pueda ocurrir con menos riesgo para él sin las graves complicaciones de la hidropesía. Por lo general se recomienda cuando el hematócrito fetal es menor de 30%; debe llevarse a cabo con sangre ABO compatible y sin el antígeno problema presente, con menos de 72 h tras su extracción, libre de leucocitos, negativa para citomegalovirus y compatible con el suero materno; además, debe radiarse previamente para evitar el riesgo de que el feto desarrolle una grave complicación, casi siempre letal, la enfermedad de injerto contra huésped 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 en el control de la anemia y la hiperbilirrubinemia con la utilización de la fototerapia y la exsanguinotransfusión.

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

Con respecto a la hiperbilirrubinemia, la fototerapia desempeña una función muy importante; su principal objetivo es reducir 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 transforma en fotoisómeros no tóxicos (fotobilirrubina y luminorrubina) que se transportan, metabolizan y eliminan en menos tiempo.

Otra medida de más reciente introducción en el tratamiento de estos pacientes es la administración de inmunoglobulina intravenosa, casi siempre 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 una exsanguinotransfusión; su mecanismo de acción parece estar relacionado con el bloqueo de los receptores de anticuerpos en los eritrocitos.

Conviene conocer los principios generales del procedimiento de la exsanguinotransfusión en el tratamiento de los neonatos gravemente enfermos en los que la fototerapia 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 al anticuerpo, que son fuente potencial de bilirrubina, y la eliminación de anticuerpos libres y bilirrubina.

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

La indicación de la exsanguinotransfusión se basa en tablas de referencia que definen el momento más adecuado para el procedimiento; estas tablas dependen en esencia de la concentración sérica de bilirrubina, la edad gestacional del neonato y las horas o días de vida extrauterina.

La sangre debe ser reciente; preferentemente debe tener menos de 72 h tras su extracción para asegurar un contenido adecuado de 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG) en los glóbulos rojos y evitar el riesgo de hiperpotasemia o 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 la de tipo O negativa y ser siempre compatible con el suero materno. En el cuadro 14-1 se ofrece un panorama más amplio respecto de las diferentes opciones que pueden utilizarse.

Es también muy importante determinar y corregir problemas relacionados que se presentan con frecuencia, ya que su aparición hace aún más complicado el tratamiento de la hiperbilirrubinemia; 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 bien equipadas. Por último, es necesario subrayar que las medidas preventivas son el mejor tratamiento para este trastorno y en ellas deben enfocarse los esfuerzos del médico.

Cuadro 14-1. Alternativas de uso de la exsanguinotransfusión en la enfermedad hemolítica del recién nacido

Madre	Hijo	Concentrado eritrocitario	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 negativo	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 su transfusión.

BIBLIOGRAFÍA

Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003313.

Bakkeheim E, Bergerud U, Schmidt-Melbye AC, et al. Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate. Acta Pediatr 2009;98:1896-1901.

Eder AF, Manno CS. Alloimmune hemolytic disease of the fetus and the newborn. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;978-997.

Liley HG. Immune hemolytic disease. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 7th. ed. Philadelphia: Saunders, 2009.

Ramasethu J, Luban NLC. Alloimmune hemolytic disease of the newborn. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL, editors. Williams hematology. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2010;799-814.

Ramasethu J, Luban, NL. Alloimmune hemolytic disease of the newborn. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;657-664.

Capítulo 15

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Carlos Almaguer Gaona

HISTORIA Y DEFINICIÓN

En 1866 William Gull describió en Londres la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) por primera vez. El nombre de HPN lo acuñó Enneking en 1928.

Este trastorno es una alteración clonal adquirida de la célula madre que se caracteriza por hemólisis intravascular, anomalías trombóticas y afectación de la médula ósea. Es efecto de una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X. Este gen codifica una proteína que interviene en la síntesis del fosfatidilinositolglucano, que funciona estructuralmente como fijación para muchas proteínas de la membrana celular (fig. 15-1). La mutación ocurre en las células pluripotenciales hematopoyéticas y provoca una deficiencia parcial o total de la proteína PIG-A con la consecuente alteración de la síntesis del GPI de fijación; como resultado, una parte de las células sanguíneas resulta deficiente en todas las proteínas ligadas al GPI (fig. 15-2). Además, las células de la nueva clona HPN poseen una ventaja de supervivencia sobre las células no mutadas.

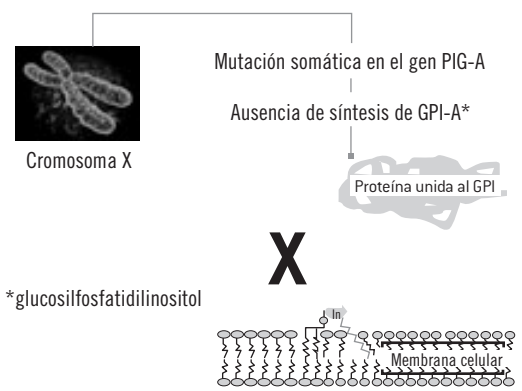


Figura 15-1. Mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X.

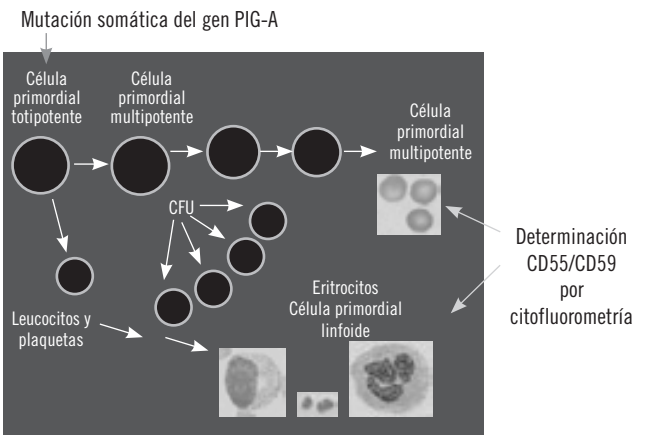


Figura 15-2. Mutación en las células pluripotenciales hematopoyéticas que provoca una deficiencia parcial o total de la proteína PIG-A.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La frecuencia en la población mexicana se ha calculado en 1 a 2 casos por cada 100 000 habitantes por año, a diferencia de lo que se informa en Europa (1 caso por cada 500 000 habitantes/año). Aunque no se registra una predisposición familiar ni racial, se la describe con más frecuencia en algunos países asiáticos, como Tailandia, Japón y China.

Afecta a ambos géneros y aparece en cualquier edad, si bien es más frecuente en adultos del género femenino. Por lo general, el diagnóstico se establece entre la tercera y quinta décadas de la vida, pero también se observa en niños y adolescentes.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

El mecanismo de la hemólisis parece ser la activación descontrolada del complemento en la superficie de los glóbulos rojos anormales por la notoria reducción o la ausencia de las proteínas de membrana reguladora 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 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 FcgIIIa).
- 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 faltante y el grado de afectación de su función.

Sensibilidad a la lisis mediada por complemento

La hemólisis de la HPN se debe a una alteración intrínseca de los eritrocitos. 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, mientras que el fenotipo HPN-III es 15 a 20 veces más susceptible a la lisis; un tercer fenotipo (HPN-II) posee una sensibilidad intermedia, tres a cinco veces mayor que la de las células normales.

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

CUADRO CLÍNICO (cuadros 15-1 a 15-3)

El término hemoglobinuria paroxística nocturna es inadecuado, dado que sólo alude a un aspecto de la enfermedad, que se comprueba en menos de 25% de los individuos afectados. El comienzo de la HPN es casi siempre insidioso y la evolución tiende a ser prolongada y variable. El tipo común de la HPN se caracteriza por crisis de hemólisis intravascular y hemoglobinuria, que se presentan sobre todo en relación con el sueño y con una periodicidad irregular. Las crisis de hemólisis clínica se han vinculado con infecciones, menstruación, administración de fármacos (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, tal vez por un nexo con un defecto inmune.

Al principio el paciente refiere astenia, coloración amarillenta de la piel y otros síntomas de hemólisis crónica sin hemoglobinuria obvia. Muchas veces, la identificación correcta de la enfermedad se demora entre 2.5 y 3 años.

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

Cuadro 15-1. Cuadro clínico de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Grupo asiático/mexicano*
1. Aplásico
2. Mielodisplásico
Grupo europeo
3. Hemolítico
4. Trombótico

*2 casos/100 000 habitantes (México). Similar a China, Japón y Tailandia.

Cuadro 15-2. Hallazgos en 80 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

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)
Trombosis y embolismo	5 (6)
Infecciones	4 (5)
Síntomas y signos neurológicos	3 (4)

Cuadro 15-3. La hemoglobinuria paroxística nocturna en México

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

Góngora-Biachi RA. Rev Invest Clín 1997;49(Suppl):85-8.

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 súbita, 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 1 a más de 90%. Los pacientes con menos de 20% de células anormales rara vez tienen hemoglobinuria, pero casi siempre muestran 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 de 20% es indetectable o leve. Si es de 20 a 50%, la hemoglobinuria es episódica, y cuando es mayor de 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 sufrir lisis por el complemento, siempre y cuando éste se active en otras células o en el plasma. La hemólisis es más activa cuando el complemento se activa por infecciones virales o bacterianas (en particular 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 de 15% de los pacientes.

Hemoglobinuria

Se identifica en 25% de los enfermos y la mayoría no experimenta 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 lo 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 en 12 a 40% de los casos. Representa el principal factor pronóstico negativo en esta enfermedad. La mayor parte de las trombosis es de naturaleza intraabdominal, sobre todo 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 (fig. 15-3)

La anemia aplásica adquirida (AA) es una enfermedad poco frecuente que se halla en estrecha relación con la HPN. Entre 1 y 25% de los pacientes con HPN puede presentar una AA secundaria. La HPN se ha considerado una complicación hematopoyética clonal tardía de la AA, a pesar de la posible existencia de clonas HPN expandidas al momento del diagnóstico en la AA.

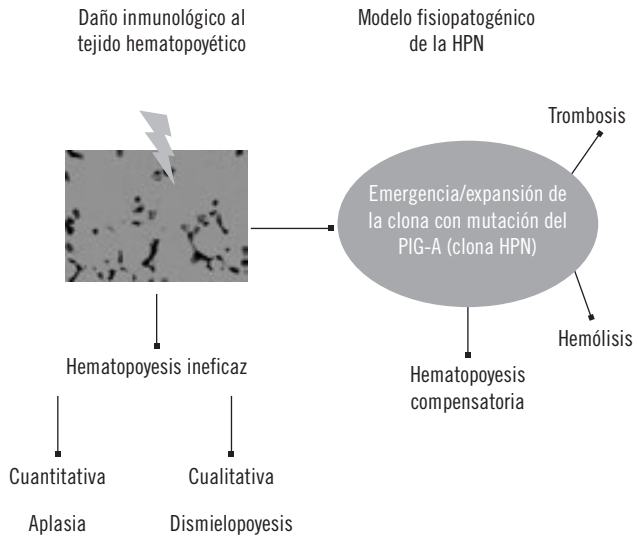


Figura 15-3. Hemoglobinuria paroxística nocturna y anemía aplásica.

Alrededor de 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/100 ml; la leucopenia y la trombocitopenia son comunes, aunque la supervivencia y la función plaquetaria son normales. Por otra parte, hay signos de hemólisis, como incremento de la cifra de reticulocitos, policromatofilia, aumento de la LDH y 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 sea 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, en comparación 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 mediante anticuerpos monoclonales de la ausencia de las proteínas de membrana ligadas a GPI (CD55 y CD59) sobre los glóbulos rojos o granulocitos por medio de la citometría de flujo es el mejor método para diagnosticar la HPN. Este método es sensible y específico, y suministra 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); las anemias hemolíticas por anticuerpos, como la hemoglobinuria paroxística por frío; el síndrome por crioaglutininas; la hemoglobinuria de esfuerzo; y la anemia hemolítica por prótesis cardiaca.

TRATAMIENTO

En la HPN se han utilizado diferentes métodos terapéuticos; empero, 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 problema y disminuir la hemólisis. Aunque su

mecanismo de acción no está claro, pueden 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; en consecuencia, es preciso administrar un complemento de hierro. Las transfusiones son necesarias para controlar la anemia, pero con concentrado globular.

Eculizumab

El 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, reduce de manera considerable los requerimientos transfusionales y mejora la anemia y la calidad de vida del paciente al controlar los síntomas constitucionales debilitantes vinculados con 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 se tolera bien, el eculizumab incrementa el riesgo de infecciones por *Neisseria* y se debe vacunar contra *Neisseria meningitides* antes de su administración. El eculizumab no tiene ningún efecto sobre la alteración clonal subyacente, por lo que el tratamiento es de por vida, lo que resulta costoso, hasta de 400 000 dólares al año. Antes de indicarse el tratamiento es necesario evaluar el tamaño de la clona 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, determinada por la biometría hemática, el recuento de reticulocitos y el aspirado y biopsia de la médula ósea. Los pacientes que se benefician de la administración del eculizumab son aquellos con una clona HPN grande, cuyas manifestaciones clínicas reflejen una tasa de hemólisis intravascular grave. En cambio, los pacientes con una clona HPN pequeña, con datos predominantes de falla medular, reciben escaso beneficio con el uso del eculizumab (cuadro 15-4).

Prevención y tratamiento de la trombosis

La trombosis aguda es una urgencia y debe tratarse. 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, seguida por la vigilancia cuidadosa de los parámetros de anticoagulación. Después de la desaparición del ataque agudo, el individuo debe recibir tratamiento 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: estimulación linfocítica, inhibición linfocítica y trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica.

Andrógenos

Se ha observado que tienen un efecto limitado y pueden estimular la hematopoyesis en algunos pacientes. Casi siempre

Cuadro 15-4. Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Categoría	Tasa de hemólisis intravascular	Médula ósea	Citometría de flujo	Beneficio del eculizumab
Típica	Florida (la hemoglobinuria macroscópica es frecuente o persistente)	Hiperplasia eritroide y morfología normal o casi normal	>50% de las células PMN‡ es deficiente 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 de la clona HPN
Subclínica	No hay evidencia clínica o bioquímica de hemólisis intravascular	Hay 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.
‡ PMN, polimorfonucleares.
§ PIG-A: proteínas relacionadas con fosfatidilinositolglucano (*phosphatidil inositol glycan*).

son más eficaces en los casos con hipoplasia medular acentuada. Los compuestos más administrados son el danazol, la fluoximesterona y la oximetalona. En fecha más reciente se han utilizado citocinas recombinantes, como la eritropoyetina y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que las más de las veces son poco eficaces y difíciles de administrar.

Globulina antitimocito

Con base en la presuposición 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, con una cifra de remisión de 60%. Si se toman en cuenta las similitudes de la HPN y la anemia aplásica, los pacientes con deficiencia de la hematopoyesis reciben GAT, con normalización de las citopenias en 70% de los casos, en particular 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 provoca la muerte.

PRONÓSTICO

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

En 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. Paroxismal nocturnal hemoglobinuria. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;419-424.

de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood 2008;112:3099.

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 C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Lancet 2009;373:759.

Parker CH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2010;521-531.

Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol 2007;25:1256.

Urbano-Ispizua A. Diagnosis and treatment of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria. Med Clin (Barc) 2011;136:121-7.

Capítulo 16

Hemocromatosis

Guillermo J. Ruiz Delgado
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Yael Cázares Ordóñez

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 propicia su acumulación gradual en el hígado, páncreas, corazón, hipófisis, articulaciones y otros órganos. Esta acumulación provoca daño tisular y, algunas veces, insuficiencia orgánica, quizá como resultado de daño lisosómico y liberación posterior 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 varón:mujer es de 5:1. Ciertos antígenos de histocompatibilidad son más comunes en pacientes con HH, como el HLA-A3. El padecimiento es efecto de al 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 produce la sustitución de Cis por Tir en el codón 282 (C282Y), y un cambio de C por G en la posición 187 que ocasiona una mutación de His a Asp en el codón 63 (H63D). La figura 16-1 muestra el modo en que estas dos mutaciones impiden la inactivación de la transferrina, lo que tiene como resultado una 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 al daño lisosómico y liberación subsecuente de enzimas lisosómicas.

Existe una relación evidente entre la HH y la mutación C282Y: más de 90% de los pacientes con HH en el Reino Unido es homocigoto para esta mutación; sin embargo, en Italia y Francia menos de 70% de los casos de HH corresponde a homocigotos para C282Y. Asimismo, también es

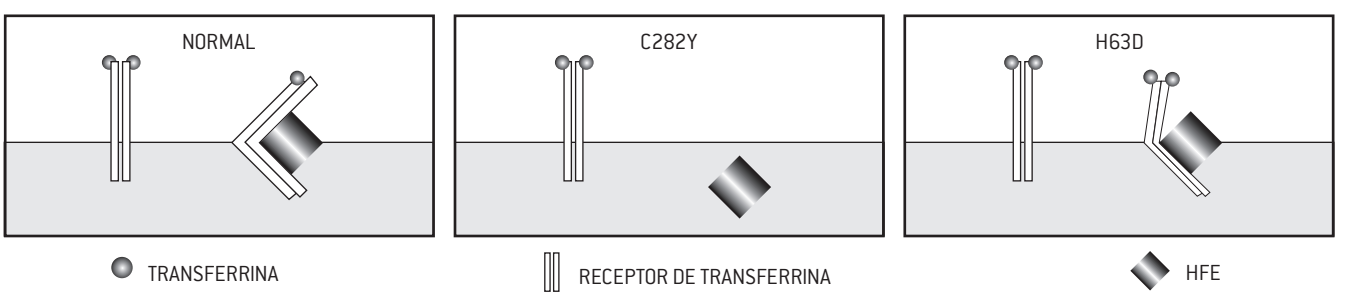


Figura 16-1. En condiciones normales, la proteína HFE, codificada por el gen HFE, hace que disminuya la afinidad entre el receptor de transferrina y la transferrina acoplada al hierro. Cuando existen las mutaciones C282Y o H63D del gen HFE, aumenta la afinidad entre el receptor de transferrina y la transferrina, lo que da lugar a mayor captación del hierro a través de la transferrina por diversos tejidos.

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, el objetivo en todo paciente con HH es investigar esas dos mutaciones, las cuales en conjunto representan 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 con el gen HFE, por ejemplo 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.

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 sujetos 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 se ha informado que las mutaciones de dicho gen no son factores de riesgo para la aparición de trastornos malignos hematológicos. Sólo los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos para el gen HFE tienen enfermedad sintomática, en tanto que los heterocigotos pueden manifestar anormalidades 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 consiste en sospechar el padecimiento; la regla de las tres "A" puede ayudar: astenia, artralgias y aminotransferasas (transaminasas) altas. El segundo paso incluye pruebas de laboratorio que demuestren alteraciones en el metabolismo del hierro. Por último, en el tercer paso hay que comprobar el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. La figura 16-2 resume la estrategia para el diagnóstico. La HH debe sospecharse:

1. Cuando el porcentaje de saturación de la transferrina es anormal en varias ocasiones (>45%).
2. En parientes consanguíneos de enfermos con HH.
3. En sujetos con artritis como síntoma de presentación: la artritis de la HH se asemeja a la de la osteoartrosis, pero en ella no están afectadas de manera notoria las articulaciones metacarpofalángicas.
4. En personas con crecimiento asintomático del hígado o alteración en pruebas de función hepática.
5. En individuos con diabetes de distribución familiar.

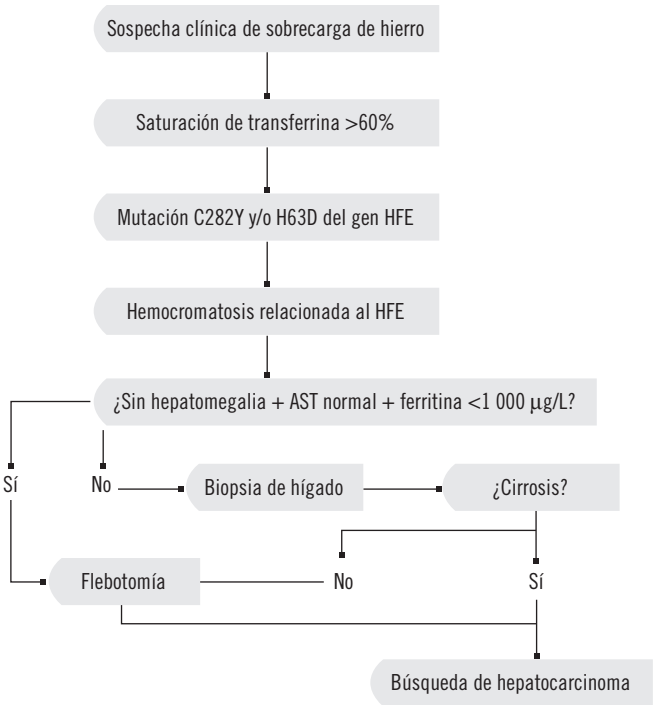


Figura 16-2. Flujograma de la estrategia para establecer el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria.

6. En presencia de hiperpigmentación.
7. En sujetos con insuficiencia cardiaca resistente o arritmias difíciles de tratar, en especial adultos jóvenes.
8. En personas con hipogonadismo.

Las pruebas de laboratorio más útiles en el diagnóstico son las siguientes:

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, ya que las cifras normales varían para cada laboratorio y deben valorarse en el contexto de la situación clínica, dado que pueden incrementarse en procesos inflamatorios, enfermedad hepática y cáncer; por otro lado, pueden ser normales en la hemocromatosis temprana precirrótica. Además, hoy en día se identifica con más frecuencia a personas con hiperferritinemia debido a la tendencia actual a determinar las concentraciones de ferritina como parte de las valoraciones in-

tegrales y sistemáticas de los estados de salud; sin embargo, esto no siempre implica sobrecarga de hierro ni HH. Los valores de ferritina mayores de 1 000 μg/L se vinculan con cuadro clínico de sobrecarga de hierro 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 por porcentaje 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 hístico. 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 >1 000 μg/L, incremento de la aminotransferasa de aspartato (>40 UI/L), recuento plaquetario <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. Historial clínico completo y exploración física en busca de hepatomegalia, diabetes mellitus, artritis, hipogonadismo y pigmentación cutánea.
2. Pruebas de hierro sérico, transferrina y 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 reacumulación. Cuando la sobrecarga de hierro es grave, deben realizarse 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 someterse 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 anterior al tratamiento, una vez que se demuestre deficiencia de hierro, mediante concentraciones bajas 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 concentraciones de hemoglobina, hematócrito y saturación de transferrina cada año. Las cifras 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 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 cardiaca, 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 elevado.

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 en gran medida con las flebotomías, así como la hiperpigmentación cutánea y la hipertransaminasemia; por el contrario, la diabetes no mejora demasiado 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 prac-

ticadas las flebotomías; la impotencia y esterilidad no mejoran, ni tampoco la cirrosis o el carcinoma hepatocelular.

El desarrollo de este último puede complicar el padecimiento en 30% de los individuos, en especial 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 individuos que presentan concentraciones de ferritina >1 000 μg/L tienen un riesgo alto de sufrir carcinoma hepatocelular. En consecuencia, la cirrosis del hígado representa una fase crítica en la evolución natural de la HH, 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. Disorders of iron metabolism. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL, editors. Williams hematology. 7th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;511-553.

Beutler E. Hemochromatosis genetics and pathophysiology. Annu Rev Med 2006;57:331-347.

Brissot P. Hemochromatosis at the intersection of classical medicine and molecular biology. Proc Acad Sci 2001;324:795-804.

Brissot P, De Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. Hematology 2006;36-41.

Brittenham CM, Weiss C, Brissot P, Laine F, Cuillyomarch A, Cuyader D, Moirand R, Deugniey Y. Clinical consequences on new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. In: Schecter CP, Berliner N, Telen MJ, editors. Hematology 2002. Washington DC: The American Society of Hematology Education Program Book, 2002;39-50.

Clark P, Britton LJ, Powell L. The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. Clin Biochem Rev 2010;31:3-8.

Fairbanks VF, Brandhagen DJ. Disorders of iron storage and transport. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;489-502.

Franchini M, Veneri D. Recent advances in hereditary hemochromatosis. Ann Hematol 2005;84:347-352.

Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol 2009;15(3):280-8.

Motola KD, Zamora VD, Uribe M, Mendez 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, 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.

Ruiz AGJ, Garces EJ, Celbart T, Monroy BM, Reyes NV, Juarez MJL, Gonzalez CML, Ramirez 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, Garces EJ, Reyes NV, Sanchez AFJ, Ruiz DC, Jimenez 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, Lopez MB, Ruiz DGJ, Garces 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.

Capítulo 17

Breve historia de la hematología II: las leucemias

José Carlos Jaime Pérez

LEUCEMIAS

Antecedentes

Aunque Galeno utilizó la palabra "cáncer", no hay evidencia de que en esa época se conocieran las neoplasias hematológicas. En realidad, 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, en realidad, no hay una sólida evidencia de casos clínicos descritos que satisficieran la descripción de leucemia antes del siglo XIX.

Un cambio de rumbo en la hematología ocurrió en 1845, cuando John Bennett, en Edimburgo, realizó la necropsia de John Menteith, un paciente de 28 años con un tumor esplénico que falleció; Bennett se refirió luego a este paciente 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 una leucemia granulocítica crónica (LGC). Es en el artículo de Bennett, publicado en el *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, que la leucemia se reconoció 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 la leucemia

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

Fue el mismo Henry Fuller el que describió 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 lo notificó en Filadelfia G. B. Wood en 1852.

Aunque ni Bennett ni Virchow conocían la causa, origen o mecanismo de la leucemia, fueron capaces de separar y distinguir sus datos clínicos y reconocerla como una entidad independiente y diferente de los "corpúsculos del pus", es decir, de la leucocitosis que acompaña a los procesos infecciosos.

En 1854 inició una controversia acerca de 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 la había identificado 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 los cambios en la médula ósea (MO) en la leucemia y estableció una relación entre la fuente de la sangre y la MO. Neumann efectuó dos aportaciones fundamentales al estudio de la hematopoyesis: 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 en el que describió 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 se 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. En 1877 se experimentó un gran avance, contribución de un joven estudiante de 24 años, Paul Ehrlich, quien 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. Ehrlich 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 mieloide, de células de la MO, y el linfoide, de células no granulosas. Otro de los grandes logros de Ehrlich fue 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. Ehrlich 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. De igual modo, Naegeli comprobó que el linfoblasto es la célula de la que se 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 terapéuticas eficaces para las recién identificadas variedades de leucemia.

Hacia un tratamiento de la leucemia

De manera inicial se aceptaba que la leucemia, al igual que la anemia perniciosa, era una enfermedad para la que no existía cura. Sólo se indicaban medidas de mantenimiento y paliativas muy rudimentarias, como hierro para la anemia, opiáceos para el dolor y 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 la de Lissauer, en 1865, para tratar a una mujer con LGC, tras advertir que ambas series, la eritrocitaria y la leucocitaria, resultaban afectadas.

James Blundell, en Londres, ya había descrito muchos aspectos de la transfusión sanguínea entre seres humanos; en consecuencia, dado que la leucemia era una enfermedad de la sangre, la transfusión sanguínea también se intentó como una forma terapéutica, pero 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, con desenlace letal 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 notificó el caso de un grupo de 15 pacientes pediátricos, con evolución corta, de días a meses, en los casos agudos y un margen de edad de cinco meses a 10 años. Dos años después, en 1917, Gordon Ward analizó una serie de 1 457 casos de todo tipo de leucemias e identificó 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, publicó el primer informe del desarrollo de un grupo de casos de leucemia mieloide aguda (LMA) en cuatro adultos en 1923.

En el decenio siguiente se llevaron a cabo dos avances notables, la técnica de la aspiración 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 del tratamiento 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 exsanguinotransfusión como una maniobra desesperada, que posibilitó la remisión de la leucemia aguda por varios meses, hasta entonces desconocida.

El largo camino hacia la quimioterapia inició como resultado de la Segunda Guerra Mundial, consecuencia del trabajo efectuado por un brillante grupo de investigadores formados durante ese conflicto. Todo comenzó 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 emplea 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. Después, 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 y demostró 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 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 el tratamiento de las leucemias que continúa en la actualidad.

HISTORIA DE LA LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA

Descubridores y hallazgos

En 1845, John Hughes Bennett publicó, pocos meses antes que Virchow, la descripción de la leucemia granulocítica crónica (LGC) en Edimburgo. 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, acerca de otra mujer con una gran esplenomegalia y sangre semipurulenta, de la cual más de la mitad consistía en glóbulos blancos.

Antes 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; allí definió 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 Friedrich reconoció la forma aguda en 1859, que describió de forma detallada 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. Un hecho interesante: sir Arthur Conan Doyle, el creador de Sherlock Holmes, describió "Un caso de leucocitemia", en la revista *Lancet* en 1882.

Con posterioridad, 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 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 de que lo hiciera Sokal. De sus datos se infiere 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 vez la transformación linfoblástica de la LGC, considerada previamente como una anomalía siempre mieloblástica. Poco antes, en 1960, se había descubierto el cromosoma Filadelfia. En 1947 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 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 se comprobó plenamente 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 elevada del número de casos de leucemia.

El cromosoma Filadelfia y sus productos

Desde 1940 se había intentado encontrar un marcador genético que identificara a la LGC, pero sin éxito. Transcu-

rrieron 20 años de búsqueda para que en el otoño de 1960 Nowell y Hungerford cultivaran en Filadelfia la sangre de un pequeño grupo de pacientes con LGC. De manera sorprendente, 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, vinculado con el síndrome de Down. Luego se concluyó que se trataba de una deleción parcial del cromosoma 22, en particular del brazo largo. Más de un decenio después, en 1973, Janet Rowley comprobó que no se trataba de una deleción, 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, lo cual crea el producto híbrido del gen de fusión bcr-abl, una cinasa de tirosina citoplásmica, la cual se inhibe por acción del imatinib, descubierto en fecha reciente. La existencia del cromosoma Filadelfia sirvió para consolidar el concepto del origen unicelular de las neoplasias, o clonalidad. Además, la t(9;22) o la detección del bcr-abl son muy útiles para distinguir con certeza la LGC de otros trastornos mieloproliferativos y los síndromes mielodisplásicos.

Búsqueda de un tratamiento

Al principio se intentó la administración del arsénico, en forma de tónico al 1%, la llamada solución de Fowler, con resultados a corto plazo consistentes en disminución del tamaño del bazo y el recuento de leucocitos, así como discreta mejoría 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 seudoleucemia, lograba una rápida disminución del recuento de glóbulos blancos y la esplenomegalia, pero en 1950 se había comprobado que no producía aumento de 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 provocaba además daño tóxico a los epitelios y los pulmones, pero posibilitaba una mayor supervivencia que la radioterapia, con la ventaja de administrarse por vía oral, aunque 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, y se sustituyó por la hidroxiurea y el interferón.

El interferón α se introdujo en 1980 en el tratamiento de la LGC; éste es un fármaco capaz de 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, lo cual reduce la frecuencia de la transformación blástica.

El inhibidor de las señales de transducción, imatinib, que actúa como inhibidor de la cinasa de tirosina, ha introducido 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 considerable porcentaje.

Trasplante de médula ósea en la leucemia granulocítica crónica

Todavía hasta el decenio de 1970, la leucemia granulocítica crónica (LGC) era una enfermedad letal. 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 alógeno 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 en ella se ha observado un notable progreso en relación con su diagnóstico y tratamiento, en áreas como la biología molecular, citogenética, quimioterapia, oncogenes y TMO.

HISTORIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Introducción: inicio del viaje

Aunque la leucemia ha acompañado a la humanidad desde siempre, el primer paciente del que se sabe con exactitud que recibió atención 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, se publicaron en el mismo número de la revista *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, correspondiente a su edición de octubre de 1845. Los médicos que notificaron 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 señaló "…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, que murió seis meses después de su presentación a consulta. Marie había padecido infecciones cutáneas con furúnculos y abscesos, así como hemorragia nasal abundante, lo que sugiere que pudo desarrollar 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" y en esa fecha ya había atendido a 33 pacientes. Uno de los casos de Virchow parece ser el primero descrito de LLC, en 1846: 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.

Ernst Neumann, que se mencionó ya en este capítulo, distinguió en 1878 la "hiperplasia pioide", con células densamente granulosas, de la "hiperplasia linfadenoide", con células casi carentes de citoplasma y un núcleo redondo y homogéneo. Turk publicó en 1903 unos criterios diagnósticos para la LLC y llamó la atención sobre la dificultad de distinguirla del linfoma, el cual no invadía la sangre ni la médula ósea.

Avances en un nuevo siglo

En 1924, Minot describió de manera detallada la evolución natural de la LLC en 80 pacientes. También apuntó que la radioterapia, aunque eficaz para disminuir las adenomegalias, no prolongaba la vida. Un éxito terapéutico significativo tardaría decenios en arribar, hasta que en 1955 Galton describió el uso del clorambucilo, al que se agregaron en 1966 los corticoesteroides tras la observación de Shaw acerca de su utilidad en el régimen terapéutico. Fue también en el decenio de 1960 que Wintrobe, Galton y Dameshek hicieron contribuciones trascendentales al conocimiento de la LLC y concluyeron que la enfermedad se debía a la acumulación de linfocitos inmunológicamente incompetentes.

Es preciso señalar 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 la década de 1950, cuando Medawar y colaboradores 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 se vinculaba con una elevada 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. Después, 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 se reemplazaban cada 24 h de la circulación y propusieron que se destruían o recirculaban por los vasos linfáticos hacia la sangre; esta última opción resultó ser la correcta, tras probar que los linfocitos tenían una larga vida, lo que explicaba la memoria en la reacción inmune. En 1959, 50 años después, en Londres, Gowans recuperó del conducto torácico linfocitos marcados radiactivamente 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 Paul Ehrlich hubiera postulado en 1900 que había receptores preformados en las células, que podían interactuar de forma específica 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 más, mostró que la expresión de IgM es normal en 7% de los linfocitos de la sangre periférica, pero se identifica en 90% de los linfocitos en la LLC, de tal modo que se estableció entonces que el linfocito de la LLC es de tipo B.

El estudio del inmunofenotipo de la célula en la LLC se definió rápidamente y se observó que, además de la IgM, también se expresa IgD, si bien con mucha 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 de definir el inmunofenotipo de la LLC se diseñaron dos sistemas de clasificación, el de Rai en Nueva York, en 1975, mediante números romanos, y el de Binet, en París, en 1977, que utiliza las primeras tres letras del alfabeto. Entre 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 anormalidades cromosómicas.

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

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 añadió la leucemia prolinfocítica de célula T, que es sumamente maligna. El mismo Matutes, 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. Bruton reconoció la hipogammaglobulinemia en 1952, revelada por la ausencia de la fracción γ en la electroforesis de proteínas séricas, junto con la ausencia de anticuerpos y la falta de isohemaglutininas de grupo sanguíneo. Aún hoy se ignora 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: Winifred Ashby, que trabajaba en la Clínica Mayo entre los años de 1917 y 1921, demostró que la anemia identificada en algunos pacientes con LLC podía tener un origen autoinmune. Damesheck destacaría la importancia de las hemolisinas en la LLC. Sin embargo, habrían de pasar más de dos decenios antes de 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, incluidos los dirigidos contra las plaquetas. Más tarde se reconocería que todos ellos son producidos por los escasos linfocitos normales residuales.

Richter informó en 1928 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 observó la transformación de la LLC a una leucemia prolinfocítica.

A modo de epílogo

En la actualidad se considera que la LLC es una enfermedad que consiste en la proliferación clonal de células anérgicas, antiapoptóticas e inmunitariamente activadas, más que incompetentes. Con frecuencia se abren nuevas vías en la investigación de la LLC y las anormalidades cromosómicas reservan la promesa de revelar más secretos sobre su patogenia, aunque hasta la fecha los logros en este aspecto son todavía escasos. La trisomía 12 fue la primera alteración cromosómica notificada en esta enfermedad; sin embargo, aunque han pasado ya 25 años desde su descripción, todavía se ignora su significado y trascendencia. Sorprende también la falta del marcador linfoide CD79b, una ausencia que ayuda a comprobar el diagnóstico.

Como David Galton lo concibió hace 50 años, ahora se sabe 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 grave 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 pueden determinar hoy en día por citometría de flujo, examen que se solicita como búsqueda de ZAP-70, una proteína cuya presencia identifica la existencia de dicha mutación, lo que permite adecuar la intensidad del tratamiento al pronóstico de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Degos L. The history of acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2003;122:539-553.

Degos L, Bennett JH, Virchow R, Donne A. The first description of leukemia. Hematol J 2001;2:1.

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. In: Wintrobe MM, editor. 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.

Capítulo 18

Leucemia linfoblástica aguda

David Gómez Almaguer
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 ocasionar la muerte en un lapso corto, si no se trata de manera adecuada.

La leucemia se clasifica de acuerdo con la célula de la cual se origina y que se denomina blasto. Se reconocen dos grandes familias de leucemia aguda: la linfoblástica (LLA) y la mieloblástica (LMA), clasificación muy útil porque la leucemia aguda es un padecimiento de evolución variable, según sea el tipo de célula afectada.

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad más importante en la hematooncología pediátrica, dado 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. Hasta 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 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 cada 100 000 habitantes; se incluyen formas agudas y crónicas.

En el mundo se diagnostican alrededor de 240 000 casos nuevos de leucemia aguda de la infancia cada año, de los cuales 75% se registra en países en desarrollo (cuadro 18-1).

CLASIFICACIÓN Y BIOLOGÍA

La leucemia linfoblástica aguda presenta 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 y la presencia de nucleolos y 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, nucleolos más evidentes y menos diferenciados; la L3 (tipo Burkitt) se distingue por células grandes, indiferenciadas, con nucleolos notorios 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 franco-americano-británico (FAB) de investigadores; 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 las leucemias linfoblásticas se clasifican en subtipos, no sólo de acuerdo con criterios morfológicos, claramente insuficientes, sino también sin perder de vista su origen inmunológico y las características genéticas de la diferenciación del linfoblasto. En términos inmunológicos 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+).
- "B madura o tipo Burkitt": (2%), CD19, CD22 e Ig de superficie+ (sig+).
- "Pre-T": 13%, CD2+, CD3+ y CD7+.

Cuadro 18-1. Factores de riesgo en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia

Factor de riesgo	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable
Edad	1-9 años	<1 y >9 años
Género	Femenino	Masculino
Hepatoesplenomegalia	Ausente	Masiva
Leucocitos al diagnóstico	<50 000	>50 000
Tipo morfológico FAB	L1	L2
Respuesta a la inducción en el día 28	Sin blastos periféricos	Con blastos periféricos
Estado del SNC	SNC 1	SNC 2 o 3
Citogenética	Hiperdiploidía, trisomías 4 y 10	Hipodiploidía, t(9;22) T(4;11)
Genética molecular	TEL-AML1	Reordenamiento del gen MLL
Inmunofenotipo	Precursor de células B	Precursor de células T, LLA de células B maduras

GENÉTICA MOLECULAR

El estudio de las alteraciones en la genética molecular de la LLA ha posibilitado un mayor avance en la comprensión de la fisiopatología de las leucemias, su pronóstico y la elección racional del tratamiento más adecuado. Los factores que se relacionan en general 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 hiperdiploidía, cuyo efecto es 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 su descendencia inmediata; en consecuencia, se alteran las funciones celulares más indispensables, en particular el aumento ilimitado del potencial de autorrenovación, o la supresión de la diferenciación celular y promoción de la resistencia a las señales de apoptosis o muerte celular, todo lo cual contribuye al predominio y la perpetuación de las células hematopoyéticas malignizadas. El descubrimiento de los oncogenes y los factores de crecimiento celular permitirán 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 efecto de las alteraciones cromosómicas; esto permite pronosticar la respuesta al tratamiento y elegir con mayor certeza los fármacos que deben prescribirse en cada caso. Un ejemplo importante de una anormalidad primaria es la translocación 9;22 (cromosoma Filadelfia), que produce una proteína de fusión denominada BCR-ABL capaz de modificar los mecanismos de proliferación, supervivencia y autorrenovación de las células hematoprogenitoras, lo que representa grandes ventajas de proliferación de la clona leucémica. Esta translocación se presenta en la leucemia granulocítica crónica (LGC), pero también en 25% de la LLA del adulto y, en menor grado, en la LLA durante la infancia (3%).

El ejemplo más notable de los factores de transcripción quiméricos, es decir, los secundarios a la fusión de dos diferentes factores, es el TEL-AML1, que depende de la translocación 12;21, lo que conduce al cierre de la estructura cromatínica y a la inhibición de la transcripción, lo cual altera las propiedades de diferenciación y de autorrenovación de la célula madre hematopoyética. La conversión de un factor de transcripción activador a uno inhibidor de genes se observa no sólo en la LLA, sino también en la LMA.

Otra translocación frecuente compromete al gen de la proteína de la leucemia de linaje mixto (LLM); el producto quimérico resultante está presente en al menos 80% de los niños que padecen LLA y en las leucemias secundarias a la 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 originar la leucemia aguda; es probable que se requiera un segundo grupo de mutaciones que modifican tanto la proliferación como la supervivencia de las células hematoprogenitoras malignizadas.

Conocer cada tipo de leucemia y sus características morfológicas, biológicas, inmunológicas y genéticas hace posible establecer un pronóstico inicial para cada grupo o subgrupo de la enfermedad y a la vez determinar el tratamiento idóneo. El mejor pronóstico lo tiene 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 LLA es el blasto y el órgano afectado de manera predominante en el cual se origina el proceso patológico es la médula ósea, que al momento del diagnóstico está casi siempre 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, como por ejemplo las encías.

La 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 establecer el diagnóstico preciso, por ejemplo, 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 de color pardo rojizo en el citoplasma de las células mieloides y es positiva en la mayor parte de las LMA y negativa en los blastos de la LLA.

Actualmente se utilizan anticuerpos monoclonales marcados con enzimas o, de preferencia, fluorocromos (citofluorometría) para identificar antígenos celulares que indiquen el linaje exacto de la célula leucémica; esto es en particular 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. Existe 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 respecto de 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 fármacos como el cloranfenicol, o los antineoplásicos alquilantes, como la ciclofosfamida, puedan causar alteraciones que precipiten 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 sospechosos de ocasionar la leucemia en aquellos organismos predispuestos. Con seguridad, la causa de la leucemia es multifactorial y no depende de una sola anormalidad.

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 busca atención médica 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 signos clínicos son explicables por la disminución de la hemoglobina y el hematócrito, 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 puede ser confuso y simular otra entidad nosológica. Los niños menores de dos años de edad pueden presentarse con crecimiento masivo del bazo e hígado, hiperleucocitosis, cromosomopatía 11q23, presencia de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo y respuesta lenta a la quimioterapia.

Las complicaciones más graves que los pacientes pueden presentar son la infección y la hemorragia, que 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 sujetos presentan los síntomas y signos de la hipertensión intracraneal, como náusea, vómito y un fondo de ojo anormal.

El diagnóstico suele ser sencillo, ya que se sospecha en una biometría hemática (BH) al encontrar los cambios señalados y 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 es casi siempre suficiente para disipar la duda. Se requiere un mínimo de 25% de linfoblastos en la médula ósea para establecer el diagnóstico.

En algunos casos de pancitopenia notoria puede haber confusión si la aspiración de médula ósea no es adecuada técnicamente y revisada por personal capaz y experimentado; en estos casos puede presuponerse que se trata de anemia aplásica.

El diagnóstico diferencial no es difícil, con la excepción de lo ya señalado; por lo regular, la revisión de la sangre y médula ósea permite determinar con éxito el diagnóstico; rara vez hay confusión con otro tipo de tumores que invaden la médula ósea, como el neuroblastoma. La distinción con la invasión de la médula ósea por un linfoma no Hodgkin no es posible por morfología y citofluorometría; para ello es necesario 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, dado que el pronóstico y el tratamiento

óptimo dependen de ello. En los países en desarrollo estos estudios complejos, que requieren tecnología complicada y personal altamente capacitado, no están al alcance de muchos hospitales, además de que su costo es elevado.

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 diferente. Los casos de mejor pronóstico son aquellos de niñas de tres a siete años de edad, con menos de 50 000 leucocitos/μl, sin megalias ni infiltración al SNC, con morfología L1 e hiperdiploidía, con trisomías 4, 10, 17 o 21 y la translocación 12;21 (TEL-AML1), con subtipo pre-B temprano. Los pacientes que carecen de alguno de los datos anteriores deben tratarse 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 momento del diagnóstico fue mayor de 50 000 por microlitro, y cuando se identifican adenomegalia u organomegalia masiva, crecimiento testicular, morfología L2, hipodiploidía o translocación 9;22 (BCR-ABL).

Otro factor incorporado en fecha reciente 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 de manera radical 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

El tratamiento se enfoca no sólo en mejorar la calidad y tiempo de vida del paciente, sino sobre todo en la curación de la enfermedad. Ésta se trata con fármacos que destruyen 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 conseguir la curación total. En condiciones óptimas, esta curación puede lograrse en 80% de los niños y hasta en 40% de los adultos que sufren LLA.

El concepto de "tratamiento total" de la leucemia linfoblástica aguda se originó en Memphis, Tennessee, Estados Unidos, en el Hospital San Judas; en esencia, consiste en tratar de destruir la totalidad de las células leucémicas en cualquier sitio que éstas se encuentren. Dicho tratamiento se basa en estudios desarrollados en niños; sin embargo, puede aplicarse 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 intensa que la utilizada 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 desempeña una función pequeña y esencialmente se aplica 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 del SNC.
- Etapa III: intensificación posinducción.
- Etapa IV: mantenimiento o tratamiento continuo 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 cuatro a ocho fármacos de modo secuencial, con el fin de destruir la mayoría de los linfoblastos. Si se obtiene éxito, lo cual sucede 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 lo conoce como "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 antraciclinas en lugar de la enzima L-asparaginasa, en combinación con prednisona y vincristina, seguidos de un tratamiento de "reforzamiento" o "consolidación" (cuadro 18-2).

En la etapa II, el objetivo terapéutico es destruir las células que potencialmente pueden introducirse 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 presentan datos clínicos de infiltración leucémica, por lo que sus posibilidades de curación disminuyen de forma drástica. La incidencia de LAL en el SNC al momento del diagnóstico es menor de 5%; la pleocitosis, con más de 5 células/μl, y la presencia inequívoca de linfoblastos en una tinción del citocentrifugado del líquido cefalorraquídeo establecen el diagnóstico.

Para completar la etapa II, y en vista de que los fármacos usados no penetran casi nunca 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 con 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, por 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%.

Cuadro 18-2. Fármacos administrados con más frecuencia en las distintas fases del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Inducción de la remisión
Vincristina
Prednisona
L-asparaginasa
Intensificación
Doxorrubicina
Citarabina
Metotrexato
Mitoxantrona
Ciclofosfamida
Profilaxis al SNC
Metotrexato
Dexametasona
Citarabina
Mantenimiento
6-mercaptopurina
Metotrexato

La radioterapia al encéfalo sólo debe aplicarse 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 la finalidad es, una vez que el paciente se encuentra en remisión, erradicar por completo las células leucémicas residuales. Para ello, luego de que el individuo concluye su tratamiento sin sufrir recaída alguna, se pueden administrar diferentes esquemas, entre ellos dosis altas de fármacos 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 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 otra vez los fármacos iniciales: vincristina, prednisona, asparaginasa o antraciclinas.

Si todas las etapas anteriores se completaron o hubo recaída de la LLA y ésta se trató con éxito, se avanza a una etapa de vigilancia por un periodo mínimo de dos años. Lo ideal es que la vigilancia se establezca por toda la vida del paciente.

Un porcentaje cercano a 20% de los pacientes sufre 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 consigue sobrevivir a largo plazo. Si el sujeto 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 ocurren en puntos específicos, llamados "santuarios", como los testículos o el SNC; las recaídas en la médula ósea son las más graves, en particular cuando suceden por resistencia de las células tumorales. Por último, el trasplante de células hematopoyéticas, de preferencia de un donador HLA idéntico, las más de las veces un hermano, está indicado cuando el paciente padece una leucemia difícil de tratar, ha sufrido ya una recaída o el pronóstico inicial es de muy alto riesgo, como en el caso particular de la LLA con cromosoma Filadelfia (Ph+).

Con los regímenes actuales de quimioterapia es posible obtener la curación en la mayoría de los pacientes (80%), lo que se explica por dos posibles mecanismos: primero, al utilizar múltiples medicamentos con diferente mecanismo de acción, se puede conseguir la destrucción total de la clona maligna; segundo, 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. Es posible detectar una célula maligna entre 100 000 células normales mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o hibridación *in situ* por fluorescencia de una muestra de médula ósea. La citofluorometría puede identificar una célula maligna entre 10 000 normales.

La detección de enfermedad residual mínima durante la etapa de mantenimiento tiene 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 mayor parte de los aspectos; se señalan a continuación algunas diferencias importantes.

Los 50 años son la edad de inicio de la LLA del adulto, aunque se puede observar a todas las edades; 33% tiene más de 60 años al momento del diagnóstico, con otro valor máximo de incidencia a los 80 años.

Su presentación es casi siempre subaguda, con algunas semanas de evolución y con infiltración difusa de órganos linfoides. El frotis de la sangre periférica suele ser 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, incluida la positividad a los antígenos CD19, CD20 y CD22. Según sean los antígenos presentes, los linfoblastos se clasifican en general como:

- LLA "pre-B": 70%.
- LLA "B madura", tipo Burkitt: 5%.
- LLA "pre-T": 25%.

El inmunofenotipo con mayor significado para el tratamiento y pronóstico es la presencia de las células correspondientes 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 mayor de 30 000, pero menor de 100 000/μl.

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 anormalidades 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 25% de los casos.

Las anormalidades citogenéticas de mal pronóstico incluyen la hipodiploidía 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 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 establecer el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento debe basarse en los resultados de pruebas adicionales de estratificación de riesgo y consiste en las cuatro etapas siguientes:

- Etapa I: inducción de la remisión.
- Etapa II: intensificación (uno o más ciclos).
- Etapa III: profilaxis del SNC.
- Etapa 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 regímenes de quimioterapia basados en la identificación de sujetos de alto riesgo, así como de aquellos con el cromosoma Filadelfia positivo (20-30%) que se relaciona con una tasa muy alta de recaída y una mediana de supervivencia de ocho a 16 meses, por lo que es necesario intentar el trasplante en este grupo de enfermos cuando se obtiene la primera remisión completa. En este grupo de individuos leucémicos con el cromosoma Filadelfia se utiliza un fármaco conocido como imatinib, el cual es capaz de inhibir la cinasa de tirosina, enzima que interviene de forma relevante en el crecimiento de la célula leucémica derivada de la translocación 9;22 y la presencia del gen quimérico bcr-abl.

Otros fármacos de utilidad son el nilotinib y el dasatinib, más potentes y de reciente aparición. Tales fármacos han cambiado la expectativa de estos enfermos, al igual que la de los individuos con leucemia granulocítica crónica. Los resultados mejoran cuando el imatinib se combina con quimioterapia y 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. Tratamiento de las leucemias linfoblásticas. En: Ruiz AGJ, editor. Leucemias agudas. Temas de medicina interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 1993.

Gómez AD, Ruiz AGJ, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. Bon Marr Transplant 2000;25:131-133.

Piu CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1141-1162.

Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1321-1342.

Piu CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 2004;350:1535-1548.

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. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT , editors. Hematology of infancy and childhood. 6th. 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, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2143-2168.

Capítulo 19

Leucemia mieloblástica aguda

David Gómez Almaguer

DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) se debe a una mutación de la célula madre hematopoyética o 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 modalidad 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, incrementa 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 y representa sólo un pequeño porcentaje (15%) de los casos que se observan durante la infancia y la adolescencia y 35% de todos los casos nuevos de leucemia de cualquier tipo. La tasa de mortalidad que se atribuye a la LMA varía desde 0.5 por 100 000 niños menores de 10 años hasta 20 por 100 000 en nonagenarios, con un promedio de 3.4 por 100 000. Esta leucemia representa 80% de los casos de leucemia aguda en los adultos y 15 a 20% de las que se diagnostican en niños. En otros casos se presenta como complicación en un individuo que sufre mielodisplasia. La mediana de la edad al diagnóstico es de 68 años y cuando se manifiesta en el adulto la clona leucémica se ha expandido ya a 10 billones de células.

CLASIFICACIÓN FRANCO-AMERICANA-BRITÁNICA (FAB) Y BIOLOGÍA

Hay ocho tipos de LMA reconocibles desde el punto de vista morfológico. Las variedades M0 y M1 constituyen alrededor de 30% de los casos (cuadro 19-1).

La clasificación de las leucemias mieloblásticas es un poco menos útil que en el caso de las linfoblásticas, dado 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 de 25 a 30%, muy diferente a lo que sucede en Estados Unidos en donde es sólo de 5 a 10%; se caracteriza por vincularse con el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) y una elevada mortalidad por hemorragia, sobre todo en el SNC; lo ante-

Cuadro 19-1. Clasificación morfológica de la LMA

• 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%).

rior 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, con vigilancia cuidadosa de la aparición de evidencia clínica de sangrado, así como los tiempos de coagulación y el recuento plaquetario. Por su parte, la leucemia monoblástica (M5) muestra una gran tendencia a infiltrar las encías; es común en los niños y ancianos y puede infiltrar el SNC. La leucemia eritroide o eritroleucemia (M6) puede presentarse en forma subaguda, en tanto que la leucemia megacarioblástica (M7) requiere 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 aneuploidía (número anormal) y seudodiploidía (estructura anormal). Casi cualquiera de los cromosomas puede perderse, ganarse o sufrir reordenamiento en la LMA. Las anormalidades más frecuentes son las trisomías 8 y 21 y las monosomías 7 y 21, así como la pérdida de los cromosomas X o 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 microordenamientos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incorporado estos hallazgos en su clasificación (cuadro 19-2).

Cuadro 19-2. Clasificación de LMA según la OMS

1. LMA con anomalías citogenéticas recurrentes:
LMA con t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO)
LMA con inv (16) (p13;q22), ot (16, 16) (p13; q22), (CBFb/MYH11)
APL (LMA con t) (15;17) (q22;q21), (PML/RARa y variantes)
LMA con anomalías en 11q23 (MLL)
2. LMA con displasia multilinaje:
Con síndrome mielodisplásico previo
Sin síndrome mielodisplásico previo
3. LMA y síndromes mielodisplásicos relacionados con tratamientos previos:
Relacionados con agentes alquilantes
Relacionados con inhibidor de la topoisomerasa II
4. LMA sin otra especificación:
LMA, mínimamente diferenciada
LMA sin maduración
LMA con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia aguda monocítica/monoblástica
Leucemia aguda eritroide (eritroide/mieloide, eritroleucemia y puro)
Leucemia aguda megacarioblástica
Leucemia aguda basófila
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide

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 en menos tiempo, 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 infrecuentes, como las encías, senos paranasales, órbitas o columna vertebral, e incluso la piel; a algunos de estos pequeños tumores extramedulares se los conoce como cloromas.

DIAGNÓSTICO

Al igual que en la LLA, el diagnóstico se sospecha por alteraciones notorias 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. Con frecuencia, aunque no siempre, el blasto mieloide carece de granulaciones.

Estos blastos mieloides "típicos" sólo se observan en 50% de los casos en la sangre periférica. En general, sobre todo 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, citofluorometría y 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 determinarse el diagnóstico diferencial. Por fortuna, la facilidad para obtener sangre y médula ósea permite realizar estudios para disipar dudas en la mayor parte 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 la leucemia monoblástica, la eritroleucemia o la megacarioblástica.

TRATAMIENTO

El tratamiento difiere de manera notable del instituido en la leucemia linfoblástica. La leucemia mieloide es resistente a los fármacos usados en la LLA, como vincristina, prednisona o L-asparaginasa; por ello se considera que la quimioterapia ideal incluye una combinación de dos o tres de los siguientes fármacos: daunorrubicina o mitoxantrona, arabinósido de citosina (ARA-C), etopósido y tioguanina o 6-mercaptopurina. Se prefiere administrar 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/m^2 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 15% de los casos desarrolla infiltración al sistema nervioso central, en especial los jóvenes con más de 50 000 leucocitos/μl.

Mientras que la finalidad en la LLA es la destrucción gradual de las células leucémicas, con afectación 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 pacientes provocan hemorragias e infecciones en casi todos los casos. Esto obliga al uso de antibióticos, transfusiones de plaquetas, sangre y hospitalización de los pacientes para superar esta etapa posterior a la quimioterapia 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, en especial 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 puede 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 Ml, 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, en la cual 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 la LMA-M3; al combinarse su administración con la quimioterapia ordinaria, el arsénico, o ambos, los resultados han mejorado y la curación se experimenta 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 grave al momento del diagnóstico, así como en la variedad M5.

En esta variedad maligna, otra opción terapéutica que puede ofrecer 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 hospedador, 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 mieloablativo, el cual tiende a reemplazar el trasplante común, dado que permite, con una menor cantidad de quimioterapia y menor toxicidad, lograr 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 costos.

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 20 a 50% de los pacientes estará vivo y libre de enfermedad tres años después del tratamiento.

Para ciertos grupos de personas 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. 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.

Se señalan a continuación 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 puede resultar en el subtipo M4 con eosinófilos. En fecha reciente 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 frecuentemente asociada a la leucemia aguda en la infancia; se incrementa 14 veces el riesgo de padecerla, sobre todo la LMA megacarioblástica o M7. Una proporción de 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 30% de estos niños desarrolla una LMA-M7.

Otras lesiones genéticas que se han relacionado con LMA de la infancia son los síndromes de Klinefelter (XXY) y 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 utilizado de forma universal es el denominado "7-3", que consiste en la administración de siete días de arabinósido de citosina (ARA-C), a dosis de 100 mg/m^2, y tres días de daunorrubicina de 45 a 60 mg/m^2, con el que se consigue la remisión de la enfermedad en 70% de los casos. Distintos grupos 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 mayor parte de los subgrupos.

En la etapa de intensificación se aplican dos a tres cursos adicionales de citarabina, lo que reduce el riesgo de recaída. El autotrasplante durante la remisión no parece ofrecer una mayor supervivencia.

No hay acuerdo acerca de 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 LMA difícil de tratar, se puede obtener una remisión completa con diversas combinaciones, que incluyen la adición de etopósido, 2-clorodesoxiadenosina, 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 de injerto contra leucemia.

BIBLIOGRAFÍA

Bennett C, Hsu K, Look TA. Myeloid leukemia, myelodisplasia, and myeloproliferative disease in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 6th 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. En: 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(Suppl 1):47:20-22.

Greer P, Baer MR, Kinney MC. Acute myeloid leukemia in adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2097-2142.

Lichtman MA, Liesveld JL. Acute myelogenous leukemia.En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1047-1084.

Liesveld JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1183-1236.

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 1991;43:215-222.

Lowenberg B, Downing JR, et al. Acute myeloid leukemia. N Eng J Med 1999;341:1051-1062.

Capítulo 20

Leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas

Olga Graciela Cantú Rodríguez
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 de niveles bajos de la inmunoglobulina de superficie (Igs) y el antígeno CD20. Existe una gran heterogeneidad en la biología, genética molecular, inmunofenotipo, morfología y pronóstico de la LLC; ésta es la leucemia con mayor prevalencia debido a la relativamente larga sobrevida de los pacientes, es 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 2:1. Hay al parecer un factor hereditario que conduce a la agregación de casos en la denominada LLC familiar y que corresponde a un modelo vertical de transmisión, que consiste en la expresión de un gen autosómico dominante y representa hasta 5% de los casos. La edad media al momento del diagnóstico es de 70 a 74 años y se presenta con más frecuencia en la población caucásica respecto de la de raza negra.

Causas

Se desconoce la causa de la LLC. Se ha descrito 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; pese a ello, no se ha comprobado de manera definitiva que la exposición ocupacional tenga una función en el origen de la enfermedad. Este padecimiento es la única leucemia que no se ha vinculado con la exposición a radiación y agentes alquilantes. Se han hecho numerosos intentos para valorar el papel causal de los virus de DNA y RNA en la LLC, pero aún no se ha 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 de 10% puede corresponder a prolinfocitos. La mayor parte de los linfocitos malignos (~98%) se encuentra detenida en las fases S0 o S1 del ciclo celular y tiene además sobreexpresión de proteínas antiapoptósicas como la BCL2, razón por la cual ocurre resistencia a la muerte celular programada y en consecuencia posee una sobrevida en la circulación muy prolongada, lo que explica la acumulación de grandes cantidades de estas células.

En la mayor parte de los casos de LLC el inmunofenotipo permite diferenciarla de otras enfermedades de células B maduras; la ausencia del antígeno CD23 es rara y se relaciona con un mal pronóstico.

Otra alteración es la presencia de una mutación en la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina afectada (IgVH), la cual se vincula con la patogenia de la enfermedad. La ausencia de esta mutación que se refleja en la presencia de la proteína Z relacionada de 70 kDa (ZAP-70+), identificada en la citometría de flujo, es un indicador molecular de mal pronóstico y de la necesidad de iniciar el tratamiento de manera temprana, debido a que se acompaña

de un cuadro clínico más agresivo. En conjunto con la sobreexpresión del antígeno CD38, la expresión de ZAP-70+ indica un mal pronóstico vinculado con la falta de la mutación mencionada.

Genética molecular

Debido al bajo índice de proliferación de los linfocitos en la LLC, 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 la hibridación genómica comparativa, las anormalidades se hallan en 80% de los casos. Las anomalías cromosómicas más frecuentes son las aneuploidías y las deleciones, en tanto que las translocaciones son raras. La anormalidad aislada más común es la deleción 13q14, que se identifica en 55% de los pacientes, se acompaña de la morfología típica de esta leucemia y posee un buen pronóstico, siempre y cuando no se acompañe de otras anormalidades. La deleción 11q, que se observa en 15% de los pacientes, las más de las veces varones jóvenes, se relaciona con una notoria infiltración de los ganglios linfáticos y un curso clínico acelerado. La trisomía 12 es también muy frecuente (16% de los casos), sea aislada o junto con 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 enfermedad progresiva. La deleción 17q y la presencia de la mutación TP53 se consideran factores de muy mal pronóstico.

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 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 de la susceptibilidad a infecciones bacterianas (neumonías) o virales, en las que se incluye el 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 positiva) 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 20-1).

Datos de laboratorio

Para establecer el diagnóstico de LLC es necesario documentar una linfocitosis monoclonal persistente mayor de 5 000/μl en la biometría hemática; al momento del diagnóstico el recuento de linfocitos casi siempre ya es mayor de 10 000/μl y en algunos casos supera los 100 000/μl. Se puede encontrar anemia normocítica y normocrómica en 15 a 20% de las veces, así como trombocitopenia. De modo ocasional puede encontrarse hiperleucocitosis hasta de 800 000 células/μl, que puede acompañarse de síndrome de hiperviscosidad. La hipogammaglobulinemia es una manifestación habitual 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 reconoce una infiltración por linfocitos de aspecto maduro, pequeños, y con núcleo redondo y cromatina condensada.

El estudio de laboratorio debe incluir la determinación de la microglobulina β_2, estudio citogenético y una citometría de flujo para la búsqueda de la proteína ZAP-70 y de CD8 al confirmar el diagnóstico. Como se mencionó antes, el ZAP-70 refleja la ausencia de una mutación en la cadena

Cuadro 20-1. 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 casi siempre 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 positiva 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, aparece en 3% de los pacientes.
Segundas neoplasias: en 10% de los pacientes pueden aparecer carcinomas de piel, tubo digestivo y pulmón.

pesada de las inmunoglobulinas, que se traduce en una enfermedad más grave y progresiva; en consecuencia, una prueba ZAP-70 positiva supone un mal pronóstico.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

La linfocitosis sanguínea es la clave para determinar 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/µl de manera sostenida, que diferencia esta entidad del linfoma de linfocitos pequeños, en el cual 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 tiene más de 10%, pero menos de 55% de los linfocitos atípicos, que se asemejan 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 y 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 una función 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 su inmunofenotipo. Por consiguiente, 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 centrofolicular en fase leucémica.
- Linfomas linfoplasmocitoides.
- Síndrome de Sézary.
- Linfoma de linfocitos grandes y granulares.

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 10 años para sujetos con enfermedad temprana, o bien en aquellos en quienes 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 individuos en tres etapas: de riesgo bajo, intermedio y alto.

- Riesgo bajo: pacientes con linfocitosis en sangre y médula ósea; en esta etapa, los sujetos tienen una supervivencia media de 10 años.
- Riesgo intermedio: personas con linfocitosis, más linfadenopatía, con o sin esplenomegalia; la supervivencia media es de siete años.
- Riesgo alto: linfocitosis más anemia (Hb <11 g/100 ml), o trombocitopenia menor de 100 000/µl 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 e inguinales, además del bazo e hígado.

- Etapa A: pacientes con linfocitosis y menos de tres áreas ganglionares afectadas; la supervivencia promedio es de siete años.
- Etapa B: individuos con linfocitosis y afectación de más de tres de las cinco regiones ganglionares consideradas; la supervivencia promedio es de cinco años.
- Etapa C: igual que B más anemia (Hb menor de 10 g/100 ml o trombocitopenia inferior a 100 000/µl); la supervivencia promedio es de menos de dos años.

En la actualidad existen cerca de 35 diferentes marcadores pronósticos que pueden dividirse en categorías, incluidos los clínicos, moleculares, citogenéticos, celulares y otros. Todos esos marcadores proporcionan mucha información acerca de la biología celular en la LLC, aunque son aún pocos los que pueden tener una utilidad relevante en la clínica, es decir, que su presencia o ausencia puedan ayudar a tomar decisiones fundamentales para el médico, por ejemplo, cuándo iniciar tratamiento en un paciente y con qué fármacos.

Algunos datos que sugieren buen pronóstico son una etapa temprana, infiltración no difusa en médula ósea, médula ósea infiltrada con menos de 80% de linfocitos, linfocitos en sangre periférica en un número menor de 50 000/µl, tiempo de duplicación del número de linfocitos en sangre periférica mayor de 12 meses, ausencia de alteraciones citogenéticas, presencia de la mutación en la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina, y ausencia de la proteína ZAP-70 en la citometría de flujo.

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 se diagnostica por una valoración sistemática o de modo incidental y sin marcadores de mal pronóstico, no requiere tratamiento y puede permanecer tan sólo bajo observación médica.

La indicación para instituir tratamiento citotóxico se basa casi siempre en la presencia de datos clínicos atribuibles a la LLC, evidencia de progresión de la enfermedad o el desarrollo de complicaciones relacionadas con ella; de esta forma, todos los pacientes que sufren 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 de riesgo bajo; Binet de etapa A), con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia sin síntomas, se relaciona con un aumento de la incidencia de neoplasias epiteliales, sin el beneficio de prolongar la supervivencia.

Los regímenes más efectivos estudiados en los últimos años son los que incluyen el uso de fludarabina, sola o combinada con algún otro fármaco. 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 medida preferida en el tratamiento inicial de la LLC, y en algunos lugares es el esquema estándar de esta leucemia.

En los casos en los que las condiciones clínicas del paciente no permiten administrar estos fármacos, 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 la tasa de remisión completa con quimioterapia estándar es menor de 10%, el objetivo terapéutico 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 a pesar de la administración de un tratamiento de primera línea la respuesta no es la deseada, deben considerarse otras opciones, como el uso de alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que ha demostrado efectividad hasta en 30% de los casos resistentes a los esquemas con fludarabina, la incorporación a estudios clínicos con agentes como el ofatumumab o el flavopiridol, este último inductor de la apoptosis de las células leucémicas, y que hoy en día ofrecen resultados promisorios en esquemas combinados con fludarabina o sin ella, o la realización de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

En contraste con la relativa ineficacia de algunos de los fármacos ya mencionados (menos de 10% de remisión completa, tan sólo con una mejoría parcial de la supervivencia), hay otros análogos de los nucleótidos que han abierto la posibilidad de una verdadera remisión completa en pacientes que padecen LLC. La 2-desoxicoformicina y la 2-clorodesoxiadenosina han demostrado una potente actividad antitumoral en la LLC y en enfermedades relacionadas. Estos fármacos incrementan la tasa de respuesta y la sobrevida libre de enfermedad, pero no la supervivencia.

La indicación de radioterapia en pacientes con LLC está limitada en la actualidad a la radiación local con fines paliativos, por ejemplo, esplenomegalia dolorosa, hiperesplenismo resistente a quimioterapia, o bien para pacientes que no son elegibles para esplenectomía.

Se hallan bajo desarrollo estudios con fármacos nuevos o algunos ya conocidos en combinaciones novedosas para el tratamiento de esta enfermedad; entre éstos figuran el flavopiridol, un inhibidor de la ciclina dependiente de cinasa y que puede inducir apoptosis; la lenalidomida, un inmunorregulador que ha demostrado en algunos estudios la remisión en casi 50% de los casos, así como el oblimersén, un agente anti-BCL-2, y la bendamustina.

Criterios de respuesta

Hay discrepancia en cuanto a establecer los criterios de remisión completa en LLC, pero hoy día se emplea en primer lugar el parámetro del grupo de trabajo del *National Cancer Institute* (NCI):

- Respuesta completa: ausencia de linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, biometría hemática normal con recuento de neutrófilos mayor de 1 500/µl, Hb mayor de 11 g/100 ml, plaquetas superiores a 100 000/µl y linfocitos menores de 4 000/µl.
- Remisión parcial: presencia de linfadenopatía o 50% de reducción de la esplenomegalia o hepatomegalia, biometría hemática con neutrófilos superiores a 1 500/µl o incremento de 50% de la cantidad inicial, plaquetas mayores de 100 000/µl o incremento de 50% del recuento inicial, Hb mayor de 11 g/100 ml

no relacionada con transfusión, o aumento de 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 del volumen de las adenopatías o aparición de nuevas afecciones, aparición de hepatomegalia o esplenomegalia o incremento de 50% de los casos en los que ya se encontraba presente, transformación a una estirpe histológica más agresiva como la leucemia prolinfocítica y aumento de más de 50% del recuento absoluto de linfocitos circulantes.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS

Datos epidemiológicos, etiología y fisiopatología

La leucemia de células pilosas (LCP), que describió de forma inicial Borouncle en 1958 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) reconocibles en la tinción de Wright de la sangre periférica y la médula ósea. La causa de la enfermedad no está identificada; sin embargo, varios estudios han señalado un número de potenciales factores de riesgo como la exposición a químicos (insecticidas, herbicidas y fungicidas) y agentes infecciosos como algunos virus (Epstein-Barr).

La LCP representa 1 a 2% de las leucemias; es más frecuente en el género masculino, en una proporción varón-mujer de 4-5:1. 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 individuos caucásicos.

Las células pilosas infiltran el sistema fagocítico mononuclear o reticuloendotelial, lo que produce 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, sobre todo por agentes oportunistas, como hongos, micobacterias y algunos parásitos. En muchos casos, la enfermedad es indolente y se detecta de manera incidental al encontrar citopenias en una biometría hemática (BH) o una evaluación física al encontrar esplenomegalia leve a moderada en la fase inicial de la enfermedad, que puede ser masiva en 80% de los casos. La hepatomegalia se detecta en 20% de los pacientes, con adenomegalias sólo en 10% de los casos.

En la BH puede encontrarse pancitopenia de moderada a severa en 66% de los casos, con neutropenia hasta en 80% de los enfermos. 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 resistente al tartrato, algo característico de las células en esta leucemia.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en la presencia 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 es de utilidad, ya que estas células tienen un fenotipo caracterizado por CD5–, CD20+, CD22+ y CD11c+, células que también expresan CD25 y CD103, aunque su presencia no es específica de esta anomalía. Asimismo, la presencia de CD123+ es importante, ya que es útil para diferenciar a dicha leucemia del linfoma esplénico de la zona marginal.

El tratamiento está indicado en personas que tienen esplenomegalia sintomática, Hb menor de 10 g/100 ml, trombocitopenia menor de 100 000/μl, neutropenia menor de 1 000/μl, y manifestaciones de autoinmunidad, infiltración de tejidos o infecciones por microorganismos oportunistas.

La leucemia de células pilosas puede comportarse como una LLC, lo cual ocurre en alrededor de 10% de los casos, casi siempre en adultos mayores, sin esplenomegalia masiva ni gran carga tumoral y, en ocasiones, sin necesidad de tratamiento.

Hay varias indicaciones y opciones terapéuticas (cuadro 20-2); la esplenectomía fue el primer tratamiento instituido con buenos resultados antes de la introducción de los citotóxicos; no obstante, la recaída después de una respuesta completa aparecía en un lapso muy corto de tan sólo 19 meses en promedio. Si bien está indicada en ocasiones en los pacientes cuyo bazo no involuciona con la quimioterapia, se ha sustituido por la quimioterapia moderna. Hasta hace algunos años, la primera elección en la mayor parte de los casos era el interferón α, a dosis de 1 a 3 millones de unidades tres veces por semana; con este tratamiento, la mayoría de los pacientes experimentaba una mejoría significativa que podía mantenerse por años; sin embargo, dado que no se trata de un tratamiento curativo, algunos casos que tuvieron una respuesta inicial muy buena desarrollaban después resistencia.

En la actualidad se dispone de un par de fármacos con los cuales se puede obtener buena respuesta, la 2-clorodesoxiadenosina que posee tasas de respuesta hasta de 91%,

Cuadro 20-2. Indicaciones terapéuticas para la leucemia linfocítica crónica

Anemia
Trombocitopenia
Síntomas generales graves
Esplenomegalia masiva o dolorosa
Linfadenopatía sintomática
Tiempo de duplicación de linfocitos <6 meses
Transformación prolinfocítica
Transformación a linfoma de Richter

y la 2-desoxicoformicina (pentostatina), un inhibidor de la adenosin desaminasa con una tasa de respuesta aproximada de 90%, razones por las cuales son en la actualidad los tratamientos de primera elección. En casos de resistencia o progresión se han estudiado en combinación con inmunoterapia como anticuerpos monoclonales (rituximab) o inmunotoxinas (anti-CD22- inmunotoxina recombinante BL22) con una muy buena tasa de respuesta, aunque con mayores complicaciones derivadas de la toxicidad potenciada de estas combinaciones (cuadro 20-3).

Cuadro 20-3. Indicaciones terapéuticas para la leucemia de células pilosas

Anemia con Hb <8 a 10 g/100 ml
Trombocitopenia, con un recuento plaquetario <50 000 a 100 000/µl
Neutropenia con neutrófilos totales <500 a 1 000/µl
Células pilosas circulantes en gran cantidad
Esplenomegalia sintomática
Infecciones graves de repetición
Infiltración dolorosa o masiva de ganglios linfáticos
Vasculitis clínicamente grave
Infiltración ósea

BIBLIOGRAFÍA

Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. Am Soc Hematol 2004:163-183.

Fanta PT, Saven A. Hairy cell leukemia. Cancer Treat Res 2008;142:193-209.

Furman RR. Prognostic markers and stratification of chronic lympocytic leukemia. Am Soc Hematol 2010:77-81

Golomb HM. Fifty years of hairy cell leukemia treatments. Leukemia & Lymphoma 2011;52(S2):3-5.

Grever MR, Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. J Clin Oncol 2011;29(5):583-590.

Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia. En: Kaushansky K, Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seglisohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1431-1482.

Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1163-1194.

Lanasa MC. Novel insights into the biology of CLL. Am Soc Hematol 2010:70-76.

Martin JS, Gascoyne D. Molecular biology, pathology and cytogenetics of chronic lymphocytic leukemia. In: Sekers, Kalaycio, Blowell, editors. Clinical malignant hematology. New Dehli, India: McGraw-Hill, 2007;213.

Mavromatis B, Cheson B. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21(9):1874-1881.

Rossi FM, Principe MI, Rossi D, Irno M, et al. Prognostic impact of ZAP-70 expression in chronic lymphocytic leukemia: mean fluorescence intensity T/B ratio versus percentage of positive cells. J Translat Med 2010;(8):23.

Saven A. Hairy cell leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1195-1202.

Sigal D, Saven A. Hairy cell leukemia. In: Kaushansky K, Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seglisohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1483-1492.

Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene 2003;22(47):7359-7368.

Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Am Soc Hematol 2010:481-488.

Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. Leukemia & Lymphoma 2011;52(S2):6-10.

Capítulo 21

Leucemia granulocítica crónica

José Luis Herrera Garza
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 con deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato en 90% de los casos. El padecimiento se caracteriza por una anomalía citogenética conocida como cromosoma Filadelfia, que se vincula con el gen de fusión BCR-ABL y refleja el intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22, el cual se localiza en la célula madre pluripotencial y genera una oncoproteína, la p210 BCR-ABL, con actividad de cinasa de tirosina; ésta se considera la iniciadora de la fase crónica del padecimiento. Las características biológicas de las células BCR-ABL positivas son la proliferación aumentada, reducción de 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 de 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, si bien algunas estadísticas informan leve predominio en varones, se presupone que la relación de casos V: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 súbito denominada "fase acelerada", que por último se transforma en una "fase blástica" o "fase terminal", semejante al cuadro de una leucemia aguda.

En relación con el origen de la enfermedad, no se conocen factores ambientales o genéticos que incrementen 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 y 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 en 80 a 90% de los casos, y en un tercio de los pacientes se identifica hepatomegalia moderada.

DATOS DE LABORATORIO

Durante la fase crónica, el recuento de leucocitos es variable, desde cifras inferiores a 50 000/mm^3 hasta algunas tan elevadas como 200 000/mm^3. Las células mieloides en la sangre periférica muestran todas las fases de maduración, pero se observa un predominio de mielocitos; también existe un aumento de eosinófilos y basófilos, este último más constante. En casi la mitad de los pacientes puede haber una cifra mayor de 1 000 000 de plaquetas/mm^3 y, a pesar de ello, son raras las crisis trombóticas; además, es común encontrar un grado moderado de anemia.

Se reconoce una alteración bioquímica típica de LGC, 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 B_{12} y su capacidad de transporte. La médula ósea es hipercelular con poco tejido graso y una relación mieloide-eritroide elevada 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 tejido fibroso. La fase acelerada se distingue por un recuento de blastos >10% en la médula ósea, además de basofilia, eosinofilia y trombocitopenia en sangre periférica y aumento de la esplenomegalia. En la crisis blástica se reconoce 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 linfoide.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las neoplasias mieloproliferativas crónicas y en ocasiones debe descartarse además la presencia de una "reacción leucemoide", que corresponde a una elevación extrema de los granulocitos, con presencia de formas inmaduras, en algunos pacientes con una infección oculta, como la tuberculosis, o en presencia de una malignidad, casi siempre no diagnosticada, en particular del tubo digestivo. En estos casos, la enzima fosfatasa alcalina leucocitaria se halla elevada, lo que contribuye a distinguirla de la LGC.

CITOGENÉTICA

El cromosoma Filadelfia, presente en prácticamente todos los 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 presenta al realizar un cariotipo; en la proporción restante de 10%, en la que no es posible detectarlo por técnica de bandeo, se demuestra por la técnica de FISH o PCR en tiempo real en la mitad de los casos; esta alteración se la conoce con el nombre de CrPh silencioso.

Se ha demostrado que, cuando existe una progresión de una fase crónica a una fase acelerada, blástica, o ambas, se acompaña con frecuencia de anormalidades citogenéticas adicionales. La más común incluye un segundo cromosoma Filadelfia, otra es la trisomía 8(+8); tales anomalías son más comunes en las transformaciones mieloides que en las linfoides.

Existe el mosaico para el cromosoma Ph, lo cual representa 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 identifica en 20 a 25% de las células, por lo menos en etapas tempranas de la enfermedad.

La translocación 9;22 da lugar a 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, lo cual da lugar a la formación del 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 actividad de cinasa de tirosina. Según sea 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, sobreviene un cambio relativamente súbito en el curso de la enfermedad. Por las características morfológicas y citogenéticas y por la respuesta al tratamiento, la fase se conoce como "fase acelerada". Desde el punto de vista clínico, el hallazgo más importante es la presencia de mieloblastos en la sangre periférica, la médula, o ambas (15 a 29% en el recuento diferencial). En ausencia de estos cambios francos, otros criterios incluyen fiebre, dolor óseo, esplenomegalia progresiva, recuento elevado de leucocitos, basofilia >20%, anemia progresiva y trombocitopenia de 100 000/mm^3 o menor. En estos casos, en menos de un año aparecen datos que sugieren una crisis blástica.

Estas últimas se manifiestan como una leucemia aguda, con crecimiento masivo del bazo, hepatomegalia notoria, fiebre, dolor óseo, síndrome anémico, infecciones, hemorragia y síntomas de leucostasis. Se dividen en dos tipos: mieloides y linfoides; hay casos poco frecuentes de un tercer tipo conocido como bifenotípico o mixto, es decir, con componente linfoide y mieloide.

Las crisis blásticas linfoides se presentan en 20 a 30% de los casos; las células se parecen a las observadas en la LLA (leucemia linfoblástica aguda) y contienen una enzima llamada desoxinucleotidiltransferasa terminal (Tdt), que por lo general se halla en las células linfoides T o B, tanto normales como neoplásicas, siempre y cuando estén poco diferenciadas. A medida que estos linfocitos se diferencian y maduran, pierden su actividad enzimática. El resto (70 a 80% de las crisis blásticas) es de tipo mieloide, 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 puede seleccionar a los sujetos aptos para procedimientos terapéuticos más enérgicos. Esto es en particular aplicable en personas jóvenes, en quienes el trasplante alogénico de médula ósea es muy importante. En 1985 se publicaron los resultados de un estudio de 625 individuos con LGC con edades de cinco a 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 se ha modificado la definición de remisión que se puede evaluar a nivel hematológico, citogenético y molecular (cuadro 21-1).

TRATAMIENTO

El principal objetivo terapéutico de la LGC es lograr la remisión hematológica, citogenética y molecular, es decir, desaparecer todo signo de la enfermedad y obtener una biometría hemática normal (remisión hematológica), además de conseguir al final que la translocación BCR-ABL sea indetectable (remisión molecular).

Existen algunos fármacos, como el busulfán y la hidroxiurea, que aún son los administrados con mayor frecuencia al momento del diagnóstico, dado que son muy útiles para reducir los recuentos de leucocitos; 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 prevenirse; además, el busulfán induce fibrosis pulmonar a largo plazo.

La hidroxiurea se emplea con una dosis inicial de 30 a 50 mg/kg/día y la dosis de mantenimiento 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 3 a 9 millones de unidades diarias. Este fármaco induce remisión hematológica y 5 a 25% de respuesta citogenética; no obstante, 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 de primera línea en la mayoría de los pacientes en fase crónica e inducen remisión citogenética completa de la enfermedad en más de 50% de los casos. De estos medicamentos, el más prescrito como tratamiento de primera línea es el imatinib a dosis de 400 a 800 mg/día; el nilotinib y el dasatinib se usan sobre todo 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 curar al paciente en la actualidad. 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 individuo para someterse a este procedimiento con los esquemas de condicionamiento ordinarios; sin embargo, con los esquemas de condicionamiento no mieloablativo y con mayor efecto inmunosupresor, esta limitante ya no es ahora tan importante; además, la posibilidad de experimentar un efecto de injerto contra leucemia incrementa las probabilidades de curación de la enfermedad.

A pesar del potencial beneficio que significa la posible curación de la enfermedad con la realización de un trasplante, éste se considera como una tercera opción en pacientes en fase crónica después de usar inhibidores de

Cuadro 21-1. Criterios de remisión en la leucemia granulocítica crónica

Remisión		Definición
Hematológica	Completa	BH con leucocitos y plaquetas normales, recuento diferencial normal, sin esplenomegalia ni síntomas
	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.

cinasa de tirosina de primera y segunda generaciones, según las guías de tratamiento para LGC, de acuerdo con el riesgo que representa el procedimiento y los buenos resultados que pueden lograrse con un tratamiento bastante seguro que representan estos fármacos. En los casos de fases avanzadas de la enfermedad, el trasplante se debe considerar después de intentar con estos mismos inhibidores, solos o en combinación con quimioterapia, regresar al paciente a una fase más temprana de la enfermedad.

Hoy en día se encuentran en curso estudios con nuevos medicamentos para tratar esta enfermedad en pacientes que desarrollan resistencia; entre ellos figuran los fármacos como la geldanamicina, rapamicina, leptomicina y algunos inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación.

Tratamiento de la fase blástica

Los fármacos administrados con mayor frecuencia para el tipo mieloide en la fase blástica son citarabina, adriblastina, hidroxiurea y 6 mercaptopurina; 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 linfoide, la respuesta es un poco mejor, ya que con la combinación de vincristina y prednisona se han logrado remisiones hasta de 200 días, en comparación con 65 días para los pacientes que no responden al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Chen M, Chiou T, Lin P, et al. Comparison of myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic myeloid leukemia. Int J Hematol 2007;86:275-281.

Hochhaus A, O'Brien S, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients reciving imatinb for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23:1054-1061.

Jabbour E, Cortez JE, Ghanem H, et al. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8:99-110.

Liang Y, Lai Y, Schwarzenberger P, et al. Targeted agents for chronic myelogenous leukemia: Will that be the end of allogeneic bone marrow transplantation for that disease? Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:848-853.

Liesveld JL, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Kaushinsky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Selighson U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1331-1380.

Pavlu J, Szydlo R, Goldman J, Apperley J. Three decades of trasplantation for chronic mieloid leukemia: what have we learned? Blood 2011;117:755-763.

Ruiz-Argüelles G, Tarin-Arzaga L, Gonzalez-Carrillo, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? Bone Marrow Transplantat 2008;4:23-28.

Silver R. The blast phase of chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2009;22(3):387-394.

Venepalli N, Rezvani K, Mielke S, Savani BN. Role of allo-SCT for CML in 2010. Bone Marrow Transplant 2010;45:1579-1586.

Capítulo 22

Neoplasias mieloproliferativas: policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis

Olga Graciela Cantú Rodríguez

Las neoplasias mieloproliferativas, antes conocidas como síndromes mieloproliferativos crónicos, son trastornos clonales que se caracterizan por la proliferación crónica de una o más de las tres estirpes celulares de la sangre, o células del estroma medular en diferente proporción. La policitemia vera, la trombocitosis esencial, la mielofibrosis idiopática y la leucemia granulocítica crónica se conocen como neoplasias mieloproliferativas. En estas enfermedades, en las que se experimenta 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 en relación con ciertas mutaciones genómicas que contribuyen al desarrollo del padecimiento. Estas alteraciones comparten entre ellas varias características clínicas y de laboratorio y pueden presentar propiedades de más de una de ellas, como en los casos en los que además de la trombocitosis esencial se reconocen signos de una médula prefibrótica y esplenomegalia; en tales situaciones se define la enfermedad como una neoplasia mieloproliferativa no clasificada.

POLICITEMIA VERA

Definición

Como otras neoplasias mieloproliferativas, 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. En cerca de 95% de los casos se puede identificar la mutación adquirida del gen *JAK2*.

Datos epidemiológicos

La incidencia de PV es de 2.6 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 observado que es más común en individuos de origen judío (asquenazí).

Cuadro clínico

Los pacientes que sufren PV presentan síntomas secundarios al aumento de la cantidad de células de la sangre: cefalea, astenia, mareo, alteraciones visuales, disnea, prurito, diaforesis, pérdida de peso; asimismo, tienen dolor epigástrico, una complicación común que resulta de la mayor secreción gástrica debido a las cifras elevadas de histamina secundarias a 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 efecto de complicaciones trombóticas microvasculares. El prurito en la piel, en particular después de bañarse, puede ser muy grave. Los pacientes pueden desarrollar gota y su cuadro clínico característico a causa del aumento de las concentraciones 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 muestra esplenomegalia e hipertensión arterial; la mitad tiene también hepatomegalia.

Son comunes las manifestaciones por trastornos de la hemostasia. Las complicaciones trombóticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad; de ellas, 66% es arterial y su frecuencia de presentación tiene una relación directa con el valor del hematócrito; con valores de hematócrito superiores a 60% el riesgo alcanza los 60 a 75 episodios de trombosis por cada 100 pacientes por año. Las complicaciones hemorrágicas ocurren 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 de la concentración de hemoglobina (varía entre 18 y 24 g/100 ml) y el hematócrito (>60% en la mitad de los pacientes); la masa de glóbulos rojos se halla incrementada hasta >36 ml/kg en el varón y >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/µl, con incremento del porcentaje de bandas, basófilos y eosinófilos pero sin mieloblastos.

En 75% de los casos hay trombocitosis con recuento de plaquetas superior a 450 000/µl. Para el diagnóstico, la evaluación morfológica del aspirado o la biopsia de la médula ósea no muestran un patrón característico. Los datos que orientan el diagnóstico son la hipercelularidad, aumento de los megacariocitos (lo que establece la diferencia entre la policitemia vera y 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 un incremento de la reticulina y en casos avanzados fibrosis, que puede llegar a convertirse hasta en una tercera parte de los casos en verdadera mielofibrosis.

En 40% de los pacientes la vitamina B_{12} sérica está incrementada (>900 ng/L); en 70% aumenta la capacidad de saturación de la transcobalamina, 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 pueden ser normales o reducidas. En presencia de trombocitosis, puede encontrarse hiperpotasemia espuria. En 15 a 20% de los enfermos hay alteraciones citogenéticas al momento del diagnóstico; las más frecuentes son: +8, +9 y deleción 20.

La mutación V617F del gen *JAK-2* se encuentra presente con mucha frecuencia en las neoplasias mieloproliferativas, y en particular en esta enfermedad se observa hasta en 95% de los casos. Esta mutación podría intervenir en su patogenia.

Diagnóstico

En 1975 el *Polycythemia Vera Study Group* estableció los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios mayores:

- A1, masa eritrocitaria: Varones ≥36 ml/kg.
  Mujeres ≥32 ml/kg.
- A2, saturación arterial de O_2 (PO_2): ≥92%.
- A3, esplenomegalia.

Criterios menores:

- B1, trombocitosis: ≥400 000/µl.
- B2, leucocitosis: ≥12 000/µl en ausencia de fiebre.
- B3, fosfatasa alcalina leucocitaria: >100.
- B4, vitamina B_{12} sérica alta.

El diagnóstico se establece con la presencia de A1 + A2 + A3 o A1 + A2 + dos criterios B.

Estos criterios, aunque válidos, no son útiles en ocasiones para detectar este trastorno en pacientes con manifestaciones moderadas o en fase inicial; existen también los criterios de la OMS, los cuales se han modificado con la inclusión de algunos datos, como la presencia de la mutación del gen *JAK2* para incluir los casos en los que el diagnóstico es complicado (cuadro 22-1).

Diagnóstico diferencial

Las policitemias pueden clasificarse en los siguientes grupos:

- **Policitemia vera o policitemia primaria:** enfermedad de la célula madre hematopoyética, de origen clonal, caracterizada por aumento de la producción no sólo de glóbulos rojos, sino también de granulocitos y plaquetas.
- **Policitemia secundaria:** complicación de una gran variedad de enfermedades, como las hemoglobinopatías con gran afinidad por el oxígeno y la enfermedad pulmonar con hipoxemia, en las cuales una

Cuadro 22-1. Criterios diagnósticos de la OMS para la policitemia vera

Criterios mayores
A1 Hb >18.5 en varones Hb >16.5 en mujeres o evidencia de aumento de la masa de eritrocitos
A2 presencia de la mutación V617F del *JAK-2* u otra mutación funcional similar
Criterios menores
B1 morfología medular (hiperplasia medular de las tres líneas celulares, megacariocitos pleomórficos, tinción de hierro negativa, ausencia de otros datos de inflamación)
B2 eritropoyetina sérica por debajo del límite de referencia normal
B3 formación de colonias eritroides endógenas *in vitro*
Diagnóstico = A1 + A2 + un criterio B o A1 + 2 criterios B

mayor producción de eritropoyetina conduce al aumento de la masa de glóbulos rojos sin incremento de la cantidad de leucocitos y plaquetas. En la policitemia secundaria se identifica un aumento de la eritropoyetina de origen diferente: *a*) fisiológicamente apropiado, es decir, una respuesta a la hipoxia hística y causa habitual de policitemia secundaria, y *b*) fisiológicamente inapropiado, secundario a la secreción o producción de eritropoyetina por neoplasias, como hipernefroma, hepatoma, tumores del cerebelo, miomas uterinos y riñones poliquísticos.

- **Policitemia reactiva:** se conoce también 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 eritrocitaria 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 B_{12} y eritropoyetina también son normales.

Evolución

A medida que progresa la enfermedad, alrededor de 25% de los pacientes desarrolla una fase tardía del padecimiento en la que se observa una disminución de la eritropoyesis y el desarrollo de mielofibrosis, cuyas características son las siguientes:

- **Anemia:** es secundaria a la reducción de la eritropoyesis, quizá por la fibrosis de la médula ósea, con aparición de dacriocitos (eritrocitos en forma de lágrima) en la sangre periférica. En ocasiones, la anemia puede deberse a la deficiencia de hierro a causa de las flebotomías que implica el tratamiento.
- **Leucocitosis:** sólo de forma ocasional es mayor de 50 000/mm^3; a menudo se vincula con un cuadro leucoeritroblástico, definido por la presencia de sangre periférica de formas jóvenes de las células mieloides y eritroides.
- **Esplenomegalia progresiva.**
- **Aumento del tejido fibroso de la médula ósea.**

Si el paciente recibe atención por primera vez en la fase tardía de la enfermedad, puede ser muy difícil distinguirla de la mielofibrosis con metaplasia mieloide agnógena o extramedular. Algunas veces, 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 hace posible una supervivencia prolongada, que puede ser de 10 años o más. Hay diferentes opciones terapéuticas que representan tipos de complicaciones particulares; sin embargo, la única potencialmente curativa es el trasplante de células hematopoyéticas.

Flebotomía

Reduce el volumen sanguíneo y el de la masa eritrocitaria 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 finalidad es reducir la masa de glóbulos rojos y mantener el hematócrito por debajo de 45%. Sin embargo, este procedimiento incrementa 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 del miocardio o trombosis venosa profunda.

Quimioterapia

La hidroxiurea es el mielosupresor más utilizado en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos; es un agente que inhibe la síntesis de DNA y no eleva el riesgo de inducir leucemia secundaria. El busulfán es un alquilante administrado sobre todo en individuos de edad avanzada y con el cual se puede lograr una mielosupresión duradera a dosis bajas (2 a 4 mg/kg). Uno de sus principales efectos secundarios es la fibrosis pulmonar. Otras opciones de tratamiento son el interferón $\alpha 2$, 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.

Tratamiento antitrombótico

Se utiliza el ácido acetilsalicílico a dosis baja (80 a 100 mg/día) y se recomienda en pacientes con antecedente de trombosis o enfermedad cardiovascular junto con el tratamiento citorreductor. Si dicho fármaco es insuficiente, puede prescribirse el clopidogrel o la ticlopidina.

Otros fármacos

El interferón $\alpha 2$ se ha indicado a dosis de 3 millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana; sin embargo, se relaciona con notorios efectos colaterales, como ataque al estado general, mialgias y cefalea. En fecha reciente, el peginterferón ($\alpha 2b$) ha mostrado una elevada tasa de respuesta clínica y hematológica completa hasta de 95%, con respuesta molecular y disminución de V617F del gen *JAK-2* en cerca de 90% de los pacientes.

Hoy en día existe en investigación un considerable número de inhibidores del gen *JAK-2*, los cuales han demostrado la capacidad de reducir el potencial mieloproliferativo

de la enfermedad, aunque no abaten el riesgo trombótico o hemorrágico.

Pronóstico

Los pacientes sin tratamiento tienen una mediana de supervivencia de 18 meses; en quienes reciben alguna forma terapéutica es mayor de 12 años. El principal factor determinante de la supervivencia de los pacientes es la edad al diagnóstico; por consiguiente, los individuos 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

Es un trastorno mieloproliferativo de origen clonal de las células pluripotenciales; tiene expresión fenotípica, sobre todo en las líneas de megacariocitos y plaquetas, pero afecta a todas las células sanguíneas.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa de la trombocitosis esencial, si bien se ha demostrado su origen clonal. Registra una incidencia de 2 casos/100 000 habitantes/año. Esta enfermedad suele presentarse en personas de 50 a 70 años de edad y afecta en igual proporción a mujeres y varones. En este trastorno, las plaquetas sufren diversas anomalías morfológicas, bioquímicas y funcionales, ya que se observa una disminución o ausencia de gránulos citoplásmicos junto con alteraciones del tamaño y volumen plaquetario. En la agregometría plaquetaria se advierte una atenuación o falta de respuesta a los agonistas plaquetarios usuales, como ADP, trombina y colágena.

Cuadro clínico

En muchos de los casos, el diagnóstico es un hallazgo fortuito durante la realización de una biometría hemática; no obstante, 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 mayor parte 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 ocasionar abortos espontáneos recurrentes y retraso del crecimiento fetal. El hallazgo más común durante la exploración física es la esplenomegalia de 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/µl. En el frotis de sangre periférica se observan agregados de plaquetas con morfología anormal. En la aspiración de médula ósea hay hiperplasia megacariocítica, las más de las veces sin grandes cambios displásicos. El cariotipo es casi siempre 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 22-2). En fecha reciente se ha encontrado la mutación V617F del gen *JAK-2* hasta en 50% de los casos; esto, a pesar de no ser un marcador específico de la enfermedad, contribuye al diagnóstico y más aún a su evolución, ya que su presencia es un indicador de mal pronóstico.

Diagnóstico diferencial

Incluye entidades que causan trombocitosis secundaria, como neoplasias mieloproliferativas (leucemia granulocítica crónica, 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, cáncer metastásico, vincristina, trastornos linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes, entre otros.

Tratamiento

El inicio del tratamiento depende más del cuadro clínico que del recuento plaquetario, dado que no debe olvidarse 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/µl, debido al riesgo elevado de sufrir hemorragias.

La mejor opción para tratar las 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 consisten en 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 los siguientes:

- Riesgo alto: mayores de 60 años, antecedente de trombosis o hemorragia vinculada con la enfermedad, diabetes o hipertensión que requieren atención farmacológica.
- Riesgo bajo a moderado: menores de 60 años, sin antecedentes de trombosis o cualquiera de las anomalías de alto riesgo.

Los pacientes considerados de alto riesgo deben recibir alguna de las opciones terapéuticas descritas y en los de bajo riesgo asintomáticos se recomienda sólo el ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg/día).

La supervivencia de los pacientes con trombocitosis esencial no difiere en gran medida respecto de la población sana, y la evolución de la enfermedad hacia leucemia aguda es rara; cuando esto ocurre, suele derivar a LMA M4 o M7.

MIELOFIBROSIS

Definición

Esta enfermedad, también conocida como metaplasia mieloide agnógena, es una neoplasia mieloproliferativa que tiene su origen en las células precursoras hematopoyéticas; se caracteriza por la presencia en la sangre periférica de granulocitos inmaduros, precursores eritroides y dacriocitos (eritrocitos con forma de lágrima), con grados variables de fibrosis en la médula ósea y esplenomegalia. El nombre se refiere al depósito excesivo de colágena 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. Esta entidad es la neoplasia mieloproliferativa relacionada con mayor morbilidad y una menor expectativa de vida.

Etiopatogenia

La mielofibrosis puede presentarse como una enfermedad *de novo* o después de un cuadro de policitemia vera o trombocitosis esencial. 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 colágena tipos I y II, fibronectina, proteoglucanos, neoformación ósea, fibrosis reticulínica y dilatación de sinusoides en la médula ósea con hematopoyesis intrasinusoidal.

Cuadro clínico

Los síntomas tienen un inicio insidioso y reflejan 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 mayor parte 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 casos); la valoración morfológica de la sangre periférica muestra anisocitosis, poiquilocitosis y dacriocitos (eritrocitos en lágrima), y es característico un cuadro leucoeritroblástico, es decir, la pre-

Cuadro 22-2. Criterios diagnósticos de la trombocitosis esencial según el PVSG*

I.	Recuento de plaquetas >400 000/µl
II.	Hematócrito <40% o masa eritrocitaria normal (varón <36 ml/kg, mujer <32 ml/kg)
III.	Hierro medular presente, ferritina sérica normal o volumen corpuscular medio normal
IV.	Ausencia del cromosoma Filadelfia o el gen de fusión BCR-ABL
V.	Médula ósea con aumento de la línea megacariocítica
VI.	Ausencia de fibrosis medular y el cuadro leucoeritroblástico
VII.	Falta de evidencia morfológica o citogenética de síndrome mielodisplásico
VIII.	Ausencia de causa conocida de trombocitosis reactiva

** Polycythemia Vera Study Group.*

sencia de eritroblastos y células mieloides inmaduras, como mielocitos y metamielocitos. Puede encontrarse trombocitopenia o trombocitosis. El hallazgo más constante en el perfil bioquímico es el aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL). La aspiración 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.

El análisis citogenético es importante, dado que la presencia de cariotipos complejos, es decir, con más de tres anormalidades y en particular la trisomía 8, son factores considerados de mal pronóstico.

Diagnóstico

Se basa en la existencia de fibrosis de la médula ósea que no es reactiva a una afección identificable, 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 leucemia granulocítica crónica, policitemia vera y trombocitosis esencial), además de síndromes mielodisplásicos, reacciones leucemoides, leucemia de células pilosas, linfomas e infecciones crónicas (como tuberculosis).

La mutación V617F del gen *JAK-2* está presente en 50% de los casos y es una determinación útil en la confirmación del diagnóstico y sobre todo de la elección de algunas de las opciones terapéuticas actuales, que fundamentan su eficacia en la presencia de dicha mutación.

Tratamiento

El único tratamiento eficaz para curar la mielofibrosis es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; éste, si no se practica 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 empleado en algunos estudios piloto en los que se demostró mejoría significativa en las citopenias. El tratamiento de los síntomas relacionados con la mieloproliferación incluye el control de la esplenomegalia, para lo cual se puede recurrir a la radiación, que es útil cuando es masiva, o a medidas quirúrgicas si el dolor es intenso, lo que implica por lo general riesgos de consideración, además del uso de agentes quimioterapéuticos como la hidroxiurea, 2-clorodesoxiadenosina y alquilantes como el melfalán o la 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 notoria. Las principales causas de muerte pueden ser, entre otras, infecciones, hemorragias, complicaciones posteriores a la esplenectomía y la evolución a una leucemia mieloblástica aguda.

BIBLIOGRAFÍA

Barbui T, Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. Sem Tromb Hemost 1997;23(5):455-461.

Cervantes F. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Castillo R, editor. Hematología clínica. 4a. ed. Madrid: Harcourt, 2001;325-329.

Gómez E. Síndromes mieloproliferativos. En: Bello A, editor. Hematología básica. 3a. ed. México: Prado, 2001;272-279.

Harrison C. Current trends in essential thrombocythaemia. Brit J Haematol 2002;117:796-808.

Harrison C. Rethinking disease definitions and therapeutic strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Am Soc Hematol 2010:129-134.

Kaur H. Chronic myeloproliferative diseases. In: Sekers M, Kalaycio M, Blowell B, editors. Clinical malignant hematology. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;445-483.

Lichtman MA. Idiopathic myelofibrosis (myelofibrosis with myeloid metaplasia). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;411-418.

Means RT. Polycythemia vera. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2259-2272.

Mesa RA. Assessing new therapies and teir overall impact in myelofibrosis. Am Soc Hematol 2010:115-121.

Messinezy M, Pearson TC. ABC of clinical haematology: polycythaemia, 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. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;411-418.

Schafet AI. Essential thrombocythemia and thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1785-1794.

Spivak J. The optimal management of polycythaemia vera. Brit J Haematol 2002;116(2):243-254.

Tefferi A. Polycythaemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc 2003;7:174-194.

Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes, chronic myeloproliferative diseases, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Semin Diagn Pathol 2003;20(3):154-79.

Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia 2010;24:1128-1138.

Capítulo 23

Síndromes mielodisplásicos

David Gómez Almaguer

DEFINICIÓN

Con este término, y su forma abreviada "mielodisplasia", se describe 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 hipercelular.

Con anterioridad se conocía a este padecimiento con el término de anemia resistente, ya que el tratamiento con vitamínicos o hierro era inútil y sólo se ofrecía tratamiento de mantenimiento 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 conociera a este grupo de enfermedades como "estados preleucémicos".

CLASIFICACIÓN DE LA MIELODISPLASIA

La clasificación ha evolucionado a medida que se ha conocido la patogenia de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud modificó la clasificación Franco-Americana-Británica utilizada desde 1976. Se describe a continuación.

- Anemia refractaria.
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo. Citopenia refractaria con displasia de una sola línea celular mieloide.
- Anemia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo.
- Anemia refractaria con exceso de blastos tipos I (1 a 5% de blastos) y II (6 a 19% de blastos).

Existe un grupo denominado síndrome 5q- porque incluye esta alteración cromosómica y, por último, se ha reconocido un grupo inclasificable sin mielodisplasia obvia, pero aún con alteraciones citogenéticas.

ETIOLOGÍA 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, etc. Es notable que se puedan encontrar alteraciones cromosómicas en la mayor parte 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 factores: *a*) la presencia de citopenias, y *b*) la dismorfogénesis de todas las estirpes celulares, en particular 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 individuos, tal como se observa 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 de manera gradual con el paso de los años.

Los signos y síntomas de presentación se relacionan 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 un estudio de biometría hemática. Otros se presentan con datos similares a los de cualquier anemia crónica: fatiga, debilidad, palidez, cefalea, mareo, intolerancia al ejercicio

y, en casos graves, angina. Los síntomas aparecen de forma lenta y gradual en el transcurso de meses. En ocasiones se observan casos que simulan aplasia medular: debilidad, púrpura y fiebre. El bazo puede ser palpable sólo en las personas con aumento de blastos. En realidad, 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 sujeto 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 advierte la anormalidad eritrocitaria 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 reconoce con facilidad; además, se identifica poiquilocitosis, anisocitosis, anisocromía y punteado basófilo. En casos graves puede observarse 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, los denominados sideroblastos en anillo. Los neutrófilos presentan anomalías notables, entre ellas núcleos bilobulados y un citoplasma hipogranuloso; se reconocen 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 75% de los casos, que afectan sobre todo a los cromosomas 5, 7 y 8; de éstos, el más común es el -5/5q (deleción) seguido de monosomía -7/7q. El primero de ellos, que constituye el típico 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 individuos más jóvenes.

La anemia megaloblástica puede simular la mielodisplasia; empero, los cambios de gigantismo celular son muy notables y hay aumento de la enzima deshidrogenasa láctica en el suero en casi la totalidad 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 establece 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 23-1).

TRATAMIENTO

En fecha reciente se ha establecido un índice pronóstico internacional basado en las características citogenéticas de este grupo de padecimientos. En este índice, los enfermos son asignados a tres categorías de riesgo: bueno, intermedio y malo, con una mediana de supervivencia mayor 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 de los síndromes mielodisplásicos: menos de 5%, entre 5 y 20%, y más de 20%.

Además, se han propuesto cuatro categorías de acuerdo con las alteraciones cromosómicas, número de citopenias y

Cuadro 23-1. Algunos tratamientos que se utilizan solos o en combinación para la mielodisplasia

Andrógenos
Eritropoyetina
Factores de crecimiento
Piridoxina
Globulina antitimocito
Ciclosporina
Corticoesteroides
Interferón
Dacitabina
Talidomida
5-azacitidina
Inmunodepresores
Trasplante de células hematopoyéticas

porcentaje de blastos. Los pacientes con mejor pronóstico tienen sólo síntomas de anemia y menos de 5% de blastos. Si tan sólo existe displasia pura de la serie eritroide, la sobrevida puede llegar a los 10 años, mientras que en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos este periodo casi siempre es menor de seis meses.

El tratamiento suele ser decepcionante en muchos de los pacientes, en quienes se instituyen medidas de mantenimiento, por ejemplo, transfusiones de glóbulos rojos; cuando hay trombocitopenia considerable se les transfunden plaquetas. En ocasiones, la piridoxina puede ser útil en personas con los tipos 1 o 2 de la mielodisplasia.

Los andrógenos como la oximetolona, la mesterolona o el danazol pueden mejorar al paciente y mantenerlo libre de transfusiones: 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, la quimioterapia con dosis bajas de citarabina (ARA-C) puede mejorar a los pacientes y algunas veces prolongar su supervivencia. Cuando la transformación evoluciona hacia una leucemia aguda, también se puede aplicar quimioterapia ordinaria intensiva, como el uso de citarabina a razón de 200 mg/m^2/día durante siete días, y daunomicina en 45 mg/m^2/día durante tres días. En fecha reciente se han reconocido respuestas alentadoras con fármacos con capacidad hipometilante, como la dacitabina o la azacitidina y, en realidad, en Estados Unidos se emplean como primera línea en enfermos de riesgo elevado; 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.

Un grupo pequeño de enfermos puede mejorar con factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos. Algunos pueden mejorar con inmunodepresores, 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 se ha simplificado hoy en día, ya que se puede usar una modalidad 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 terapéutica en aquellos que cuenten con un donador HLA idéntico.

PRONÓSTICO

Los ancianos, sujetos con citopenias graves y personas que presentan un aumento del número de blastos poseen el peor pronóstico. Los tipos 1 y 2 suelen tener mejor supervivencia y algunas veces sobrepasan los cinco años.

Hay un subgrupo especial de pacientes con síndrome mielodisplásico al que pertenecen mujeres con trombocitosis, además de la eliminación parcial de 5q (deleción 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 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 alogénico 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.

Komrokji RS, Bennett JM. Evolving classifications of myelodisplastic syndromes. Curr Opin Hematol 2007;14:98-105.

Liesveld JL, Lichtman LA. Myelodysplastic syndromes. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1157-1181.

List AF, Sandverg AA, Doll DC. Myelodysplastic syndromes. In: Greer JP, Forester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;1956-1987.

Parker JE, Mufti GJ. The myelodysplastic syndromes: a matter of life or death. Acta Haematol 2004;111:78-99.

Sang SJ, Woessner S, Buxó J, Beses C. Síndromes mielodisplásicos. Hematología clínica. 4a. ed. Madrid: Harcourt, 2001;254-271.

Capítulo 24

Breve historia de la hematología III: los linfomas y el mieloma múltiple

José Carlos Jaime Pérez

LINFOMAS

Thomas Hodgkin y la descripción original del linfoma

Thomas Hodgkin estudió en Edimburgo, cuando la medicina hipocrática ejercía una gran influencia en la práctica clínica. Hodgkin fue un estudiante destacado que, incluso antes de concluir sus estudios de medicina, 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 la posibilidad de expandir el 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 efectuar 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, incluidos 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 ellos y no la consecuencia de un proceso inflamatorio o infeccioso, como se creía hasta entonces, y rastreó la primera referencia de la enfermedad hasta Malpighi, 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, incluidos tres de Hodgkin, y denominó al trastorno "enfermedad lardácea". Un decenio después ligó permanentemente el nombre de Hodgkin a este trastorno 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, que relevaría a otro gigante de la medicina, Thomas Addison. Sin embargo, por problemas completamente ajenos a su capacidad, 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 se habían reconocido 20 años antes. La histopatología definitiva de la EH la describieron primero Sternberg en 1898 y Dorothy Reed en 1902, quien concluyó, basada en las descripciones de las publicaciones médicas y ocho casos examinados, que la enfermedad de Hodgkin poseía un tipo histológico típico y peculiar; sólo entonces fue posible considerarla como 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, y concluyó que tres de los casos correspondían a la histopatología de la EH, según los criterios establecidos por Reed: 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) han sido objeto de 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 trastorno independiente, que algunas veces se vinculaba con tuberculosis. No fue sino hasta el decenio de 1960 que se sostuvo que la EH era en realidad una neoplasia maligna, cuando se comprobó por métodos de citogenética que sus células poseen dos de las características distintivas de una neoplasia maligna: la clonalidad y la aneuploidía. En fecha reciente, el análisis de los reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas en células individuales de Reed-Sternberg, que demostró Kuppers en 1998 mediante la reacción en cadena de la polimerasa, probó que el origen de la EH se localiza en una célula aberrante del linaje B, al menos en las variedades de esclerosis nodular, celularidad mixta y reducción linfocitaria. 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 en 30 a 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 era 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 apenas en 1896, el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (EH) era sólo sintomático. Este hecho marca el inicio de la terapia no quirúrgica y el tratamiento médico de la EH, que a su vez influyó de manera notable en la terapia oncológica en general. En 1925, Gilberts desarrolló el concepto de radiación segmentaria, tras dar a conocer una supervivencia mayor de seis años en los pacientes de su cohorte que respondieron al tratamiento. 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 depuraron el propio Kaplan y Rosenberg, al desarrollar la forma y campo óptimos para la radiación de las estructuras linfáticas, en los 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

En 1894, Osler mencionó por vez primera esta modalidad terapéutica en la EH, 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 prescribió en los linfomas no 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 con claridad la superioridad de la vinblastina sobre la ciclofosfamida en el tratamiento de la EH.

En 1963 ya se había iniciado la quimioterapia de combinación en etapas avanzadas de la EH, que incluía ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona, esquema conocido como MOMP. Cuando un año después se probó la utilidad de la procarbazina, ésta sustituyó al metotrexato, lo cual estableció el esquema denominado MOPP, que se extendió a seis meses debido a la evidencia de la lenta tasa de crecimiento de las células tumorales en la EH.

El esquema MOPP revolucionó el tratamiento de la EH en 1975 cuando De Vitta informó los casos de 200 pacientes, 80% de los cuales obtuvo una remisión completa, cuatro veces más en comparación con un solo fármaco, con una supervivencia libre de enfermedad de casi 70%, en contraste con 10% de los individuos tratados con un solo agente.

El programa ABVD se desarrolló en el Instituto del Cáncer de Milán en 1973, ya que hasta 30% de los pacientes con EH no obtiene una remisión completa con el esquema MOPP y otro tanto recae. Este esquema contiene adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina, con la ventaja de ser muy bien tolerado, por lo que se considera actualmente el tratamiento preferido de la EH.

Cuando en Milán se inició la administración de quimioterapia con MOPP y ABVD alternados, se comprobó la superioridad de esta conducta, capaz de obtener 90% de remisión, comparada con 75% cuando se aplica sólo el primero. Casi 20 años después, 47% de los pacientes que recibieron sólo MOPP había muerto por la progresión de la EH, a diferencia de tan sólo 23% en el grupo tratado con MOPP/ABVD.

La importancia del esquema MOPP consistió en demostrar que el tratamiento de combinación era capaz de curar a una gran parte de pacientes adultos con un cáncer avanzado. En la actualidad, casi 33% de los individuos con EH muere sin signos de enfermedad encontrada en la necropsia. Por esa razón, 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. Se le deben a esta anomalía algunos de los logros y principios más significativos en el estudio de las neoplasias. Gracias a ella ahora se sabe que es necesario un seguimiento hasta de 25 años, y no sólo de cinco, para valorar un régimen terapéutico y su efecto a largo plazo, incluidas las consecuencias sobre los tejidos normales. La necesidad de estudios clínicos prospectivos y con testigos, con control de calidad y un adecuado análisis estadístico, se demostró durante la búsqueda del tratamiento apropiado de la EH.

El gran éxito a corto plazo del tratamiento de este linfoma se ve empañado por la mortalidad acumulada secundaria al propio tratamiento, en particular cánceres secundarios, mayor que la debida a la misma enfermedad, algo 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 dilucidar, con el beneficio de que su comprensión representó el crecimiento explosivo de la inmunología después de la Segunda Guerra Mundial. En la actualidad, mientras que 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, entre ellas las de los oncogenes reguladores de la mitosis, la inhibición de mecanismos apoptósicos y de diferenciación celular, así como las alteraciones en el funcionamiento de los genes que regulan el ensamble de las inmunoglobulinas. La suma de todo lo anterior parece ser lo que 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 difundido 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 se conocen 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 los 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 Limphoma Classification*). En ella se definen los subtipos de linfoma de acuerdo con 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 conocidos hoy día; 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 con afectación predominante en 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 relacionado con la mucosa (MALT, *mucosa associated lymphoid tissue*) se debe a Isaacson y Wright, quienes lo dieron a conocer en 1978. En 1992, Banks reconoció el linfoma extranodal relacionado con 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 el receptor de las células T, por Aisenberg, en 1985. El uso de anticuerpos monoclonales para reconocer 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, que describió Kinmonth en 1952, resultó muy útil para conocer la extensión abdominal de la enfermedad.

La laparotomía y la esplenectomía, difundida por Glatstein en 1969 para identificar la etapa de la EH, también fueron un logro significativo. Lo anterior contribuyó a la formulación por Rosenberg en 1966 de un sistema de etapas de cuatro partes (I a IV), aún vigente y fruto de la Conferencia de Rye, celebrada en ese mismo año.

Carbone amplió este sistema después de la conferencia de Ann Arbor, Michigan, en 1971, y de nueva cuenta Lister en 1989, 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*) 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 mejorías, 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, de manera inicial 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 procarbazina, la bleomicina, las nitrosoureas, la doxorrubicina 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 esquema MOPP en las 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 (NIH, *National Institutes of Health*) de Estados Unidos, informó 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, que no han mostrado mejoría sobre los resultados obtenidos con el CHOP original. En realidad, la única opción curativa de los LNH de alto grado y grado intermedio en recaída para LNH es el esquema de dosis elevadas 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 recurrencia 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 gran mortalidad en el anciano. El aumento de 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 fuera 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 diseminados 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 se han referido en el origen de estos linfomas, en particular el virus de Epstein-Barr, casi siempre presente en la variedad africana del linfoma de Burkitt, pero sólo en 20% de la variedad no endémica. Este virus también se ha mencionado en los linfomas relacionados con las inmunodeficiencias hereditarias y con los que se manifiestan en pacientes que han recibido algún tipo de trasplante. Otro virus vinculado con el 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, sobre todo la translocación no balanceada entre los cromosomas 8 y 14, t(8;14), presente en 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 da lugar al linfoma de Burkitt, la t(1;8) al linfoma folicular y la t(11;14) al linfoma de las células del manto.

HISTORIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Inicio del viaje

La enfermedad conocida ahora como mieloma múltiple (MM) ha existido por siglos. En 1974, Morse la documentó

incluso en momias de tribus indígenas americanas del 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, con un cuidado exhaustivo de sus pacientes e identificación a través de los años de las principales características que hoy permiten reconocer una determinada enfermedad.

Tal vez el primer caso completamente corroborado de MM es el que notificó de manera extraordinaria Samuel Solly en Londres durante 1844, un año antes de la descripción de las leucemias por Bennett y Virchow. Solly describió la complicada evolución de Sarah Newbury, entonces de 39 años, que presentó de forma inicial 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 sufridas, trazadas de manera magistral por 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 lo informó William MacIntyre en octubre de 1845. El paciente era un comerciante de Londres, Alexander McBean, que a los 44 años experimentó fatiga fácil y poliuria, a lo que siguió la aparición de dolor intenso en el tórax generalizado a los huesos mayores del esqueleto. Cuando lo revisó de nueva cuenta MacIntyre, su orina tenía una acusada densidad y mostraba una gran abundancia de "materia animal" en el análisis químico. Esta "materia animal" precipitada con ácido nítrico desaparecía con el calentamiento, para reaparecer 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 tornó extrema, con un deterioro corporal notable, para morir en 1846 debido a lo que se describió como "atrofia por albuminuria". En realidad, 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 resultó evidente que las costillas y el esternón prácticamente se despedazaban al contacto y que estaban 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, 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, que 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.

Otto Kahler dio a conocer en 1889 la larga evolución del caso de su colega, el Dr. Loos, que inició en 1879 con dolor muy intenso en la parte derecha del tórax, al que se agregó albuminuria dos años después. En 1885, cuando Kahler lo vio por primera vez, Loos tenía anemia grave, cifosis y dolor a la presión de casi todos sus huesos. De manera sorprendente, su estatura decreció de forma 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 que de modo inicial describió Solly en 1844. El examen microscópico comprobó la presencia de células congruentes con el diagnóstico de MM.

En Estados Unidos, el primer caso lo describieron 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 recibió el diagnóstico de MM por el notable Dr. Fenger. En el examen microscópico se encontraron grandes células linfoides con núcleos grandes.

En 1903, 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 y se concluyó que la médula ósea era el sitio de producción de las proteínas de Bence Jones, cuya presencia, según el propio Weber, auguraba una muerte cercana; se reconoció así que la presencia de estas proteínas casi siempre representaba la existencia del MM.

Geschickter y Copeland publicaron en 1928 la primera gran serie de casos de mieloma, incluidos su propia docena de casos y otros 412 publicados desde 1848. Basados en este análisis, consideraron que el MM explicaba 0.3% de las enfermedades malignas, con una mayor incidencia a los 55 años, con un predominio de dos a uno del varón sobre la mujer. Señalaron además la participación del esqueleto central, las fracturas patológicas, en particular de las costillas, la presencia de la proteinuria de Bence Jones en 66% de los casos, el dolor lumbar con paraplejía, la anemia en 75% de los casos y la insuficiencia renal crónica.

El término "célula plasmática" lo usó primero Waldeyer en 1875, tal vez en alusión a los mastocitos. Ramón y Cajal, el gran patólogo español, describió en 1890 las células plasmáticas de modo más preciso, tras presuponer que éstas constituían parte normal del tejido conectivo. 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 de la aspiración 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, y concluyeron además que todo diagnóstico de MM debía comprobarse por una aspiración de la MO.

El término "proteinuria de Bence Jones" lo introdujo en 1880 Fleischer, 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 hallada 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 el caso de un paciente con MM que tenía 11 g/100 ml de globulina en el suero, acompañada de proteinuria de Bence Jones. Wintrobe reconoció en 1933 la crioglobulinemia, aunque el término lo difundirían hasta 1947 Lerner y Watson, al utilizarlo 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 de 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 logró determinar que la actividad de anticuerpo se encontraba en la fracción γ del plasma.

Con el aparato de Tiselius, Longsworth estudió en 1939 el plasma de pacientes con MM y encontró un tipo característico, que en la actualidad se conoce como "pico monoclonal" o componente M. El enorme y exitoso trabajo de Cohn y colaboradores en Harvard para fraccionar el plasma en sus componentes requirió el uso intensivo del aparato de electroforesis de Tiselius, lo que hizo de éste un instrumento muy empleado en investigación. En 1953, Grabar y Williams describieron la inmunoelectroforesis, lo que facilitó el diagnóstico de MM.

Resulta interesante conocer que las clases específicas de gammaglobulinas G, A y D se descubrieron primero en los pacientes con MM y luego las reconoció 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 dos a uno, 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, y que ahora se identifican como inmunoglobulinas G, A, M, D, E. En una brillante disertación en 1961, 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, y clasificó como hipergammaglobulinemia esencial, o "gammapatía monoclonal benigna", que ahora se conoce como "gammapatía monoclonal de significado indeterminado". En algunos de estos individuos, una neoplasia maligna de la célula plasmática se desarrolla 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 experimentan una neoplasia originada en la célula plasmática, en tanto que en los que experimentan el aumento del tipo policlonal subyace un proceso inflamatorio o reactivo.

En 1947, Alwall informó el tratamiento exitoso de un paciente con MM con uretano, con notoria mejoría de sus datos clínicos y de laboratorio. A lo largo de los siguientes dos decenios, el uretano fue la piedra angular del tratamiento del MM. En 1966 se condujo un estudio aleatorio y se probó 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 su toxicidad renal. Luego se estandarizó el uso del tratamiento combinado 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, entre ellos la talidomida en fecha reciente.

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. In: Wintrobe MM, editor. Blood. Pure and eloquent. 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. 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.

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008;111:2962-2972.

Siddiqui I. Multiple myeloma: a historical overview. J Ayub Med Coll Abbottabad 2003;15:64-66.

Capítulo 25

Linfoma de Hodgkin

David Gómez Almaguer
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 del todo definido, ya que muestra una expresión inconstante de antígenos específicos para un linaje celular determinado, posee características linfoides; en realidad, la enfermedad típica es un trastorno monoclonal maligno del linfocito B del centro germinativo de los ganglios linfáticos. La célula la describió primero Carl Sternberg en 1898 y después Dorothy Reed en 1902. Este linfoma es una enfermedad maligna y linfoproliferativa que representa 1% de las neoplasias malignas que se diagnostican al año en Estados Unidos, en donde se reconocen casi 8 500 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.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLOGÍA

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 aparecer a cualquier edad, pero por regla general no antes de los tres años. Su incidencia es superada sólo por las leucemias agudas y los tumores del sistema nervioso central. En los países en vías de desarrollo, la afección 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 disminución linfocitaria. En los países más desarrollados, el padecimiento se relaciona con un buen 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 (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple tipo 2 y retrovirus) en personas predispuestas por factores genéticos. El antecedente de mononucleosis infecciosa, títulos elevados de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr, o ambas cosas, triplica el riesgo de presentar enfermedad de Hodgkin. La deficiencia en la inmunidad natural y la desnutrición son factores que también se consideran predisponentes. En conclusión, es posible que el origen de la enfermedad se explique por predisposición genética y uno o varios de los factores 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 dos grupos mayores (fig. 25-1), uno de predominio linfocitario nodular comúnmente indolente de diseminación extraganglionar no mediastínica, con recaídas tardías y excelente supervivencia, y otro grupo típico con cuatro variedades histológicas: predominio linfocitario, celularidad mixta, esclerosis nodular y depleción linfocitaria.

La frecuencia de cada subtipo varía en los diferentes grupos de población por edades y localización geográfica. La clasificación histológica permite efectuar un pronóstico

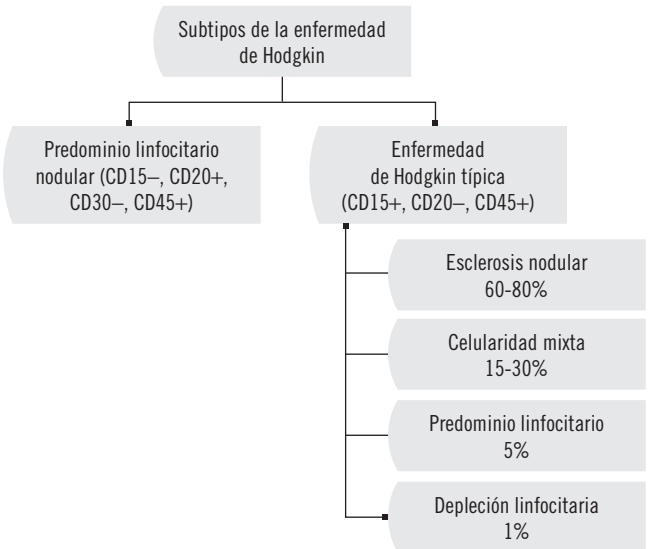


Figura 25-1. Clasificación de Rye para la enfermedad de Hodgkin.

de acuerdo con la presencia de mayor número de células de Reed-Sternberg o linfocitos (cuadro 25-1).

Las células de Reed-Sternberg son células grandes, binucleadas o multinucleadas, con nucléolos eosinofílicos 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 consideran patognomónicas del trastorno; por lo tanto, su presencia aislada no determina 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 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 casos comunes 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 de 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 inmunológicas 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, sobre todo en presencia de 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 se relaciona con la administración de alquilantes y radioterapia.

Cuadro 25-1. Factores de buen y mal pronóstico en la enfermedad de Hodgkin

Factores de buen pronóstico	Factores de mal pronóstico
VSG <50 mm/h	VSG ≥50 mm/h
Edad <45 años	Edad ≥45 años
Tipos histológicos típicos: • Predominio linfocitario • Esclerosis nodular	Tipos histológicos típicos: • Celularidad mixta • Disminución linfocitaria
Menor cantidad de células de Reed-Sternberg	Abundantes células de Reed-Sternberg
Ausencia de síntomas B	Presencia de síntomas B
Menos de tres sitios afectados	Sexo masculino
Ausencia de adenopatía tipo *bulky* (voluminosa)	Enfermedad de tipo *bulky* (voluminosa): ensanchamiento del mediastino o adenopatía >10 cm

VSG, velocidad de sedimentación globular.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los linfomas son casi siempre 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 espacio supraclavicular izquierdo. Menos de 5% de los casos se presenta con invasión extraganglionar. El paciente típico experimenta adenomegalia en región cervical o supraclavicular (75%); la cual es indolora y "elástica" o "ahulada" y de crecimiento lento. Además pueden presentarse adenomegalias en las regiones axilar e inguinal (15 y 10% de los casos, respectivamente). Cuando además de adenomegalia el paciente presenta síntomas, se presupone que es portador de un estado avanzado o una variedad más activa de la enfermedad. Tales síntomas pueden ser fiebre (27%), diaforesis (25%), pérdida de 10% del peso corporal en menos de seis meses o prurito (15%). Dichos síntomas se reconocen en la menor parte de los casos. Uno de cada cinco pacientes puede presentar un

dolor peculiar en los ganglios asociado a la ingesta de alcohol, que se relaciona con eosinofilia en la sangre periférica sin conocerse la causa. La fiebre puede ser intermitente (tipo Pel-Ebstein) o regular y de predominio vespertino. Cede con facilidad con los bloqueadores o antagonistas de prostaglandinas, como indometacina o naproxeno. El prurito es un síntoma frecuente, puede iniciar meses antes que la adenopatía, y las más de las veces resistente al tratamiento tópico. Cuando la enfermedad progresa, el sujeto puede presentar disfagia, disnea, tos o dolor precordial, según sea 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 elevado, al igual que la fosfatasa alcalina que 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 y clasificarla 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 falsos positivos. Un estudio que suele practicarse es la biopsia de médula ósea, que debe evitarse en etapas clínicas tempranas porque en las etapas clínicas I o II no es común o es extraordinario que se encuentre infiltrada. Una médula ósea invadida indica una etapa avanzada de la enfermedad (etapa IV) e implica un mal pronóstico. La delimitación de la extensión del padecimiento mediante los estudios señalados permite establecer un pronóstico confiable y, lo que es aún 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 (etapas I o II).

Los estudios de extensión de laboratorio y gabinete no son perfectos y no detectan enfermedad microscópica. Hoy día la TAC es el procedimiento estándar más accesible para valorar la presencia o ausencia de enfermedad en abdomen y, junto con el PETSCAN, son los únicos estudios que valoran la presencia de adenopatía retroperitoneal. La extensión de la enfermedad en el abdomen se solía investigar mediante laparotomía exploradora, para obtener biopsias de ganglios e hígado y realizar la esplenectomía; fue abandonada porque supone una elevada morbimortalidad e incrementa el riesgo de infección por bacterias encapsuladas, sobre todo neumococo y meningococo, y quizá también el de leucemia secundaria.

La etapa clínica se clasifica de acuerdo con las reglas internacionales. El consenso más reciente entre expertos se llevó a cabo en Costwolds, Inglaterra, y modifica de manera considerable la clasificación previa de Ann Arbor (cuadro 25-2).

Las enfermedades que cursan con adenomegalia deben diferenciarse de la enfermedad de Hodgkin. Las infecciones virales, como la mononucleosis infecciosa, la tuberculosis ganglionar, leucemia, carcinomas; enfermedades autoinmunes o los linfomas unicelulares pueden asemejarse. Algunos fármacos, como la hidantoína, pueden producir adenomegalia. El cuadro clínico y la vigilancia del paciente indican si es necesaria 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 a 80%, si se instituye el tratamiento apropiado. Hay dos modalidades terapéuticas que pueden curar la enfermedad: radioterapia y quimioterapia combinada. La radioterapia regional o localizada puede curar las etapas I o II, en tanto que la quimioterapia combinada puede curar las 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 individuos 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 procarbacina), utilizada desde el decenio de 1960; logra curar hasta 50% de los

Cuadro 25-2. 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 >10 cm o >33% de ensanchamiento mediastínico (más de 1/3) E: afección de un área extraganglionar contigua o proximal a un grupo ganglionar conocido ya afectado

pacientes con enfermedad avanzada. La toxicidad a corto y largo plazos incluye náusea, toxicidad hematológica reversible, neuropatía, azospermia permanente (80%), insuficiencia ovárica (50%), mielodisplasia y leucemia aguda (6%). El esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), introducido en 1975, tiene una supervivencia hasta de 70% de los pacientes, aunque induce toxicidad pulmonar y cardiaca. El Stanford V introducido en 1995 (adriamicina [doxorrubicina], vinblastina, metocloroetamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona) logra una supervivencia similar al ABVD. Otra combinación especial 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 25-3), debido a que ofrece una alta tasa de curación, con escasa toxicidad a corto y largo plazos.

Hay situaciones que merecen consideración especial, por ejemplo, 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 tratarse 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 afección 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 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 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, lo que incrementa 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 anterior al trasplante, con la ventaja adicional de que estas células están libres de células tumorales ocultas.

En pacientes con enfermedad resistente a la 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), con remisión hasta en 70% de los pacientes; estos esquemas aún no se utilizan de primera línea.

En la actualidad 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 utilizarse combinados con los esquemas de quimioterapia ordinarios en un futuro próximo.

Cuadro 25-3. 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
Dacarbacina: 375 mg/m^2 IV días 1 y 15

*El esquema se repite cada 28 días por seis a ocho ciclos.

SITUACIONES ESPECIALES EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Se encuentra mayor incidencia de esta enfermedad en pacientes infectados por VIH, con una supervivencia casi siempre menor de dos años. La enfermedad de Hodgkin puede presentarse en el embarazo, sin que éste afecte su curso. 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 individuos deben vigilarse al menos durante ese lapso.

PRONÓSTICO

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen buen pronóstico; se ha identificado una supervivencia a cinco años hasta de 98% para personas con factores de buen pronóstico y de al menos 85% para aquellos con incluso varios de mal pronóstico. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años para un sujeto sin factores de riesgo es de 84% y por cada factor de riesgo presente disminuye en 7%. En general, la sobrevida global a 10 años para los pacientes con esta enfermedad es de 90%.

BIBLIOGRAFÍA

Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:64000.

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. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1461-1482.

Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin Lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009.

Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 6th 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.

Ramsdale E, van Besien K, Smith SM. Personalized treatment of lymphoma: promise and reality. Semin Oncol 2011;38(2):225-35.

Stein RS, Morgan DS. Hodgkin disease. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th 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.

Capítulo 26

Linfomas no Hodgkin

David Gómez Almaguer
Homero Gutiérrez Aguirre
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 del linfoma se ha incrementado hasta semejar una epidemia. En Estados Unidos se diagnostican cada año 65 500 casos nuevos, lo que representa 4% de todos los tumores malignos; los linfomas son el séptimo cáncer más común y la tendencia sigue en aumento. En 2010, 20 200 personas murieron de esta enfermedad en dicho país; en la población hispana es la octava causa de muerte por cáncer en mujeres y la séptima en varones. 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, pero 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, los linfomas constituyen 6.6% de todas las malignidades, sólo por debajo de la leucemia aguda, y los tumores cerebrales y del tejido nervioso.

No se conoce con precisión el origen exacto de este padecimiento, pero se consideran como factores predisponentes las infecciones por virus. Uno de los factores predisponentes para este padecimiento es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en fecha reciente se ha propuesto una relación con el virus de la hepatitis B (VHB), y bacterias (virus de Epstein-Barr, *Helicobacter pylori*, etc.), inmunosupresión natural o adquirida, antecedente familiar de linfoma, enfermedades malignas previas, enfermedades autoinmunes, exposición a ciertos agentes químicos y 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 compararse. La complejidad de esta tarea se advierte 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 histopatológico 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 26-1). Esta clasificación hizo posible 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 dividir de la siguiente manera:

Grado bajo de malignidad
Curso clínico indolente
Supervivencia prolongada
No curable con quimioterapia
O bien
Grado alto de malignidad
Curso clínico activo
Supervivencia corta
Curable con quimioterapia

Cuadro 26-1. 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. El linfoma folicular es la variedad histológica más frecuente, por lo general se observa en personas mayores de 50 años, es poco frecuente antes de los 20 años de edad. El linfoma difuso de células B grandes es la segunda variedad diagnosticada con más frecuencia y se caracteriza por un curso clínico activo. Los linfomas con menor grado de diferenciación tienen un comportamiento clínico más agresivo. El comportamiento también varía según sea el origen inmune de la neoplasia; la mayoría 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*), basada en la combinación de cinco criterios: morfología (histología), inmunofenotipo, genotipo, equivalente celular normal y características clínicas (cuadro 26-2).

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 señalar que los linfomas con idéntica morfología, pero localizados en sitios anatómicos distintos, pueden ser entidades clínicas diferentes. Muchas variedades pueden 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 [t(11;14)] en el lin-

Cuadro 26-2. Clasificación REAL (*Revised European American Lymphoma Classification*)

Neoplasias de células B
1) Neoplasias de precursores de células B • Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B (leucemia aguda linfoblástica pre-B)
2) Neoplasias de celulas B periféricas • Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequenos de células B • Leucemia prolinfocítica de células B • Linfoma linfoplasmocítico de células B • Linfoma esplénico de células B de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos) • Leucemia de células peludas • Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma • Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT (con o sin células B monocitoides) • LLinfoma ganglionar de células B de la zona marginal (con o sin células B monocitoides) • Linfoma folicular • Linfoma del centro folicular, difuso de células pequeñas • Linfomas de células del manto • Linfoma difuso de células grandes B • Linfoma primario mediastinal de células grandes B • Linfoma de Burkitt
Neoplasias de células T y NK
1) Neoplasias de precursors de células T • Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T (leucemia aguda linfoblástica de precursores T
2) Neoplasias de células T periféricas • Leucemia prolinfocítica de células/Leucemia linfocítica crónica de célula T • Leucemia linfocítica granular de células T • Leucemia de células NK • Leucemia/linfoma de células T del adulto (HTLV–1+) • Linfoma de células T angiocéntrico • Linfoma de células T intestinal (con o sin enteropatía) • Linfoma de células T γδ hepato-esplénico • Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea • Micosis fungoides • Síndrome de Sézary • Linfoma anaplásico de células grandes, cutáneo primario (CD30+) • Linfoma de células T periférico, no clasificable • Linfoma de células T angioinmunoblástico • Linfoma de células grandes anaplásico de células T/nulas sistémico (CD30+)
Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin)
1) Linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario nodular 2) Linfoma de Hodgkin clásico • Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular • Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos • Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta • Linfoma de Hodgkin con disminución linfocitaria

foma 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 establecer un diagnóstico reproducible y confiable.

4. Equivalente celular normal: es posible caracterizar la morfología y el fenotipo del linfoma si se reconoce la célula de la que se originó la degeneración maligna; esto contribuye a entender su comportamiento clínico, el cual puede evolucionar de acuerdo con las vías fisiológicas de la célula normal, sobre todo en las anomalías malignas de la 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, y *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 sea su origen inmune; a continuación, subdivide las neoplasias B en: *a*) células B precursoras, que incluyen leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma B linfoblástico, y *b*) 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: *a*) células T precursoras, que incluyen LLA-T y linfoma T linfoblástico, y *b*) 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 posibilita definir de manera confiable 95% de los casos, con una reproducibilidad entre patólogos mayor de 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 comunes 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 (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 26-1), 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 26-3.

CUADRO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN

La mayoría de los pacientes (60 a 80%) acude a consulta por adenomegalia asintomática. La adenomegalia es muy similar

Cuadro 26-3. 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 de 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%

a la del linfoma de Hodgkin: se localiza con más frecuencia en cuello (37%), axilas (21%) o región inguinal (18%). El o los ganglios son indoloros, firmes y de consistencia ahulada. Los pacientes con enfermedad avanzada (25%) pueden presentarse con síntomas B: fiebre inexplicable >38°C, sudoración nocturna y pérdida de peso corporal >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 de cerebro se puede observar en pacientes con sida, con datos neurológicos muy variados que incluyen hipertensión intracraneal, convulsiones, parálisis de nervios faciales, cambios cognitivos y de personalidad, o ambos, que pueden simular un trastorno psiquiátrico. El cuadro clínico varía de acuerdo con el tipo de linfoma, ya que a mayor grado de malignidad mayor velocidad en la aparición de los síntomas; es posible que los pacientes presenten molestias según sea 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 puede 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. 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 26-4).

Cuadro 26-4. 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 o infiltración de la médula ósea

PRONÓSTICO, ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

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 26-5).

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 la 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) 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 solicitar estudios de inmunohistoquímica en el tejido de la biopsia para buscar antígenos específicos; esto ayuda a establecer el diagnóstico de acuerdo con el subtipo histológico y a valorar el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales, como el rituximab (anti-CD20), dirigidos contra este antígeno, presente en la mayoría de los linfomas B.

Índice pronóstico internacional de factores de riesgo

El índice de pronóstico internacional (IPI) agrupa una serie de factores pronósticos que pueden predecir la evolución clínica de los pacientes con linfoma no Hodgking al mo-

Cuadro 26-5. Índice de pronóstico internacional (IPI)

Factores negativos para la sobrevida		
Edad mayor de 60 años		
Etapas III/IV (avanzados)		
Afección de dos o más zonas extraganglionares		
Mal estado general y disfuncionalidad en actividades cotidianas		
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%

mento del diagnóstico. La importancia de esta clasificación radica en que de acuerdo a la presencia de factores adversos se puede modificar el esquema de tratamiento que recibirá el paciente. Los factores adversos que se incluyen en la clasificación IPI son edad mayor de 60 años, etapas avanzadas Ann Arbor III/IV, afección de dos o más áreas ganglionares, mal estado funcional con ECOG igual o mayor a 2 y deshidrogenasa láctica elevada (cuadro 26-4).

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 fármaco, como clorambucilo o ciclofosfamida, en ciclos cortos, cada cuatro a seis semanas; las más de las veces, 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 el tratamiento con interferón o radioterapia localizada en zonas ganglionares con gran masa tumoral. En fecha reciente se han obtenido resultados promisorios con nuevos medicamentos, como fludarabina o clorodesoxiadenosina, que son muy eficaces en casos de linfomas de grado bajo de malignidad; en especial, la fludarabina, combinada con ciclofosfamida o mitoxantrona, representa una nueva opción para casos de alto riesgo, y es 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 bajo grado de malignidad no es curable con otras medidas. En particular, ha mostrado gran utilidad el trasplante de intensidad reducida o no mieloablativo, 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 alto grado está indicada la quimioterapia combinada, que también parece ser la mejor opción para los linfomas de grado intermedio. Hay numerosas combinaciones farmacológicas; 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 26-6) 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.

Cuadro 26-6. Esquema CHOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m^2 IV día 1
Adriamicina (doxorrubicina): 50 mg/m^2 IV día 1
Vincristina: 1.4 mg/m^2 IV día 1
Prednisona: 100 mg/m^2 IV días 1 a 5

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 éstos 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 administrados en la actualidad, utilizados en el tratamiento de linfomas, sobre todo de grado bajo de malignidad, tienen afinidad por antígenos específicos que se encuentran en la superficie de los linfocitos neoplásicos; los más empleados 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 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 individuos con alto riesgo de recaída. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (células de un donador HLA compatible) tiene los beneficios de la enfermedad de injerto contra linfoma, menor índice de recaída y menor riesgo de transformación a leucemia aguda o mielodisplasia, pero con la desventaja de la enfermedad de injerto contra huésped 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

Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2005;80:1807.

Armitage JO, Longo DJ. Malignancies of lymphoid cells. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-HillI, 2008; chapter 97.

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.

Foon KA, Ghobrial I, Geskin LJ, Jacobs SA. The non Hodgkin lymphomas. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th 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. Ann Oncol 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. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1333-1374.

McCurley TM, Macon WR. Diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphomas. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2301-2323.

Nakamura S. Overview of 2008 WHO Classification of Malignant Lymphoma. Rinsho Byori 2010;58(11):1105-11.

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.

Reyes F, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N Engl J Med 2005;352:1197.

Capítulo 27

Mieloma múltiple

Jorge Vela Ojeda
Miriam A. García Ruiz Esparza

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas, que reemplazan a las células normales de la médula ósea, de tal manera que causan destrucción ósea y dan lugar a la formación de una proteína anormal llamada proteína o componente M (monoclonal). Por lo general evoluciona desde un estado premaligno denominado gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, del inglés *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). La MGUS está presente en 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 inferir el cuadro clínico del MM a partir de su fisiopatología. La proteína M, que secretan las células plasmáticas, posee algunas propiedades fisicoquímicas muy importantes; por ejemplo, se precipita a temperaturas frías, con lo cual las células se aglutinan entre sí y producen alteraciones de la circulación sanguínea y, en ocasiones, oclusión vascular (crioglobulinas); asimismo, dichas células pueden tener actividad de crioaglutininas en contra de los eritrocitos y producir hemólisis; las cadenas ligeras también pueden formar fibrillas de amiloide, material que se puede depositar en cualquier órgano del cuerpo y provocar daño (artritis, neuropatía, infiltración al miocardio, riñones, hígado, macroglosia, entre otros). Cuando la proteína M secretada es de gran tamaño (IgM), o forma dímeros o polímeros (IgA), se puede observar el síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por hemorragia en mucosas (epistaxis, gingivorragia), visión borrosa, retinopatía, debilidad, fatiga, insuficiencia cardiaca, cefalea, vértigo, nistagmo, ataxia y, en casos extremos, crisis convulsivas y estado de coma. La proteína M puede formar complejos con otras proteínas del organismo y ocasionar 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 (alterando el metabolismo de algunos fármacos que se unen a la albúmina). Asimismo, la proteína M puede alterar los resultados de las pruebas de laboratorio, como sucede con las pruebas falsamente positivas en la determinación del grupo sanguíneo y Rh, Coombs directo, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y sedimentación globular. Además, puede alterar la función y agregación plaquetaria (mayor tendencia a la hemorragia), formar cristales en el suero (cristaloglobulinemia), precipitarse en túbulos renales (nefropatía tubulointersticial) y actuar como un autoanticuerpo (en contra de la glucoproteína relacionada con la mielina, con la consecuente neuropatía periférica sensitivomotora).

La producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal causa disminución considerable de las inmunoglobulinas normales, lo que predispone a las infecciones por hipogammaglobulinemia.

El crecimiento descontrolado de las células de MM en la médula ósea genera alteración de la hematopoyesis (anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Las células del MM y las 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 favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoclastos y con ello el aumento de la resorción ósea y, consecuentemente, daño óseo manifestado por osteoporosis, lesiones líticas, fracturas óseas e hipercalcemia.

En el cuadro 27-1 se describen otras enfermedades distintas del MM caracterizadas también por la formación de proteína M (gammapatías monoclonales).

De todas las gammapatías monoclonales, las dos principales por su frecuencia son la MGUS y el MM. Los criterios diagnósticos para la MGUS son:

Cuadro 27-1. 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 (latente)
Leucemia de células plasmáticas (primaria o secundaria)
Mieloma múltiple no secretor
Mieloma múltiple osteoescleroso (síndrome POEMS)
Plasmocitoma
Plasmocitoma solitario de hueso
Plasmocitoma extramedular
III. Macroglobulinemia de Waldenström
IV. Enfermedad de cadenas pesadas γ, α y μ
V. Amiloidosis primaria

- Nivel de proteína M en suero de IgG ≤3.5 g/100 ml, o IgA ≤2 g/100 ml, o proteína de Bence Jones en la orina ≤1 g/24 h.
- Células plasmáticas en médula ósea <10%.
- Ausencia de lesiones líticas en hueso.
- Ausencia de síntomas.
- Pacientes sin anemia y sin insuficiencia renal o hipercalcemia, es decir, sujetos en los que se detecta la proteína anormal por medio de exámenes de laboratorio de rutina. Después de 10 a 15 años, sólo 20 a 25% de ellos evoluciona a MM.

EPIDEMIOLOGÍA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

El MM constituye 10% de todos los cánceres hematológicos. Su incidencia es de 3 a 4 casos por cada 100 000 habitantes por año. La mediana de edad en México es de 60 años. En otros países se afirma que el varón es afectado dos veces más que la mujer, pero en México no predomina en algún género.

La mayoría de los pacientes presenta al momento del diagnóstico anemia normocítica normocrómica, cuyas causas son múltiples: infiltración a médula ósea por células del mieloma, supresión de la eritropoyesis mediada por IL-6, deficiencia relativa de eritropoyetina, insuficiencia renal, efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia, hemodilución, disminución de la vida media de los eritrocitos y mielodisplasia secundaria. El dolor óseo se presenta en 90% de los pacientes y es efecto de la infiltración de las células malignas en el hueso, pero sobre todo de 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 provocan las lesiones líticas características de esta enfermedad (fig. 27-1).

En un inicio, el dolor óseo 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 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: neutropenia, quimioterapia o fibrosis de la médula ósea, la cual se presenta en 10 a 15% de los sujetos, o bien por inmunosupresión debida a función alterada de las células B y T (hay supresión en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales y células T). 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 del mieloma pueden formar tumores en hueso o fuera de él (plasmocitomas) que pueden ocasionar compresión de la médula espinal. Las concentraciones muy altas de proteína M (IgG o IgA) producen el síndrome de hiperviscosidad. Una causa frecuente de consulta es la insuficiencia renal. En México, 30% de los pacientes con MM tiene una cifra de creatinina sérica >2 mg/100 ml al momento del diagnóstico. Las principales causas de daño renal en el 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 individuos se presentan con signos de neuropatía periférica, la cual puede ser resultado de varios factores: en primer lugar, la acción

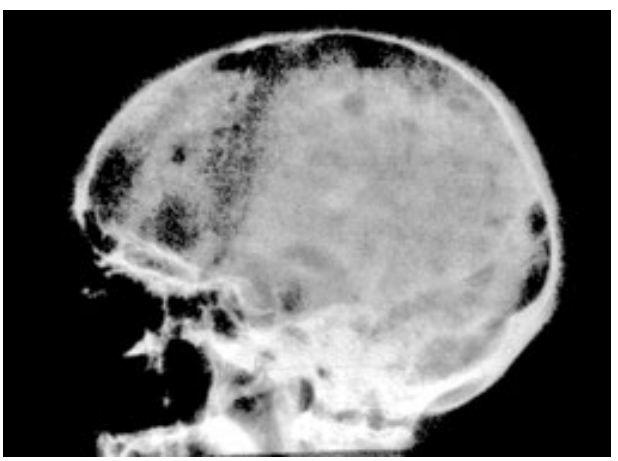


Figura 27-1. Radiografía lateral de cráneo que muestra lesiones líticas de manera diseminada, características del mieloma múltiple.

directa de la proteína M, sobre todo IgM en la macroglobulinemia de Waldenström e IgA o IgG en el síndrome de POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *M* y cambios en la piel [s*kin*]); 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 sujetos con MM tengan hemorragias como resultado de trombocitopenia (a su vez consecutiva a infiltración de médula ósea, mediada por un mecanismo inmune, mielodisplasia o efectos de la quimioterapia), función plaquetaria anormal, defecto vascular por amiloidosis, enfermedad de von Willebrand adquirida, anomalías 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 fibrinólisis acelerada. Entre los individuos con MM, 10 a 30% presenta amiloidosis relacionada con mieloma.

DIAGNÓSTICO

Según el cuadro 27-2, para el diagnóstico del MM se requiere por lo menos un criterio mayor y uno menor, o tres criterios menores que incluyan A + B. En el cuadro 27-3 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 posee 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 (gammapatías policlonales) se puede observar en trastornos como artritis reumatoide, enfermedades de la colágena, tuberculosis e insuficiencia hepática. En esos casos se encuentra en la electroforesis de proteínas un pico ancho, en tanto que en el MM el pico es alto y angosto (fig. 27-2).

La leucemia de células plasmáticas es una enfermedad parecida al MM; sin embargo, en aquélla las cifras de células plasmáticas circulantes en sangre periférica son >2 000/mm^3 o >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 requiere el aspirado de médula ósea y la electroforesis de proteínas séricas y urinarias.

Cuadro 27-2. Criterios diagnósticos del 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/100 ml, IgA >2 g/100 ml, 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

Cuadro 27-3. Sistema de clasificación por etapas para pacientes con mieloma múltiple de Durie y Salmon

Etapa I (baja carga tumoral): debe tener todos los criterios siguientes: Hemoglobina >10 g/100 ml, calcio sérico <12 mg/100 ml Ausencia de lesiones líticas en radiografías Producción baja de proteína M: IgG <5 g/100 ml, IgA <3 g/100 ml, cadenas ligeras en orina <4 g/24 h
Etapa II (carga tumoral intermedia): criterios de laboratorio y gabinete intermedios entre etapas I y III
Etapa III (carga tumoral alta): debe tener al menos uno de los criterios siguientes: Hemoglobina < 8.5 g/100 ml, calcio sérico >12 mg/100 ml Lesiones óseas líticas diseminadas Producción alta de proteína M: IgG >7 g/100 ml, IgA >5 g/100 ml, cadenas ligeras en orina >12 g/24 h Creatinina sérica <2 mg/100 ml Creatinina sérica >2 mg/100 ml

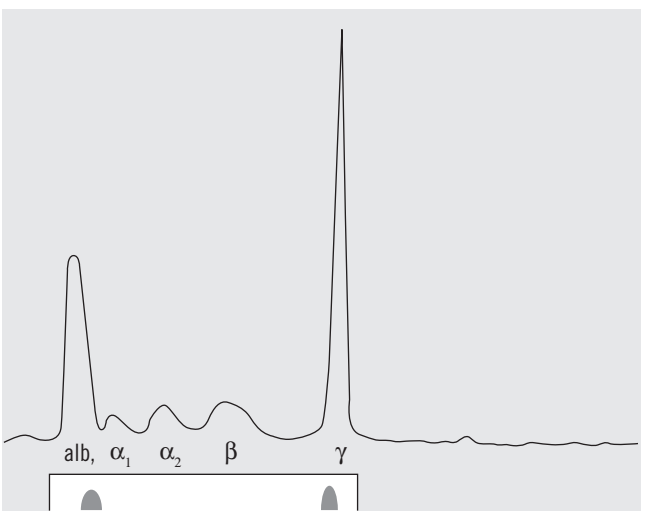


Figura 27-2. Electroforesis de proteínas séricas en un paciente con MM por IgG. En la parte superior de la figura se observa la línea del movimiento electroforético de las proteínas (de izquierda a derecha: albúmina α_1, α_2, β y γ). Se reconoce la disminución del pico de la albúmina y un pico monoclonal alto y de base estrecha en la región de las proteínas γ, que en este caso corresponde a la IgG monoclonal.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los siguientes son los factores pronósticos más importantes en el MM.

Etapa 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.

Hace algunos años se desarrolló en la Clínica Mayo un sistema de clasificación pronóstica que incorpora factores adicionales, como la presencia de la deleción del cromosoma 13 o la hipodiploidía, detectadas en un cariotipo común, la deleción en el cromosoma 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 alto riesgo, en caso de estar presente cualquiera de ellas, o de riesgo estándar, si están ausentes. En esta clasificación, el paciente de alto riesgo, aun sometido a trasplante, tiene una mediana de supervivencia de dos a tres años, comparada con cinco años en pacientes de riesgo estándar.

La cantidad en suero de microglobulina β_2 se correlaciona con la función renal y la carga tumoral: 53% de los pacientes con una cifra <6 mg/L vive cinco años, contra sólo 18% de aquellos con cifra >6 mg/L.

La deshidrogenasa láctica alta (11% de los pacientes) se relaciona a una 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 plasmablastos, respectivamente).

La IL-6 en suero induce la síntesis de proteína C reactiva en el hígado; las concentraciones séricas de esta última se correlacionan con las cifras séricas de IL-6. La supervivencia media en personas con valores de proteína C reactiva >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 microglobulina β_2 séricas, a los pacientes se los puede clasificar en sujetos de bajo riesgo (microglobulina β_2 <3.5 mg/L y albúmina >3.5 g/100 ml), riesgo intermedio (microglobulina β_2 y albúmina que no correspondan a los valores de los estadios I o III) y riesgo alto (microglobulina β_2 >5.5 mg/L), con supervivencias medias de 62, 44 y 29 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 y ello ha conducido 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 del mieloma. A continuación se describe 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 la náusea y el vómito matutinos del primer trimestre del embarazo. Sin embargo, en 1961 se retiró del mercado porque 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 nodoso relacionado con 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 adhesión que regulan el contacto entre el estroma y las células del MM, y *d*) producción de interferón γ y estimulación de linfocitos citolíticos 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 de su aumento en el MM, se aplicó el tratamiento antiangiogénico del MM en 84 pacientes. Hasta 32% de ellos respondió con mejoría significativa, lo que convirtió a la talidomida en el primer fármaco con actividad individual contra el mieloma en más de 30 años.

La tasa de respuesta en los pacientes con recaída de MM es de 50% cuando se combinan talidomida y prednisona, y aumenta a 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 un derivado del ácido borónico y es el primer inhibidor del proteasoma usado a nivel clínico que 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%, con una duración de la respuesta en promedio de 12 meses. En fecha reciente se ha combinado con la doxorrubicina liposómica con buena respuesta, lo que ha demostrado 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 agente único en el MM es eficaz en sólo 17%, cuando se la combina con dexametasona incrementa su eficacia. Esta combinación la aprobó en 2006 la FDA (*Food and Drug Administration*) para pacientes sin respuesta al tratamiento previo.

El tratamiento a base de vincristina, adriamicina [doxorrubicina] y dexametasona (VAD) se aplicó durante mucho tiempo como tratamiento inicial en sujetos elegibles para trasplante de células hematopoyéticas; hoy en día ya no se recomienda como tratamiento primario. En la actualidad, 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.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son inhibidores específicos de la actividad osteoclástica, por lo que existe una base farmacológica para su uso en el mieloma múltiple. Reducen las fracturas vertebrales patológicas y el dolor. Sin embargo, no abaten la mortalidad; el ácido zoledrónico ha demostrado conferir un beneficio de supervivencia global en el mieloma múltiple. Los bifosfonatos, en particular el pamidronato y el ácido zoledrónico, son todavía el estándar para prevenir las fracturas patológicas en los pacientes con mieloma múltiple que tienen evidencia de enfermedad ósea grave.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una proteína que interviene en la destrucción ósea relacionada con el cáncer llamada RANKL; la FDA lo ha aprobado para prevenir fracturas y desacelerar la enfermedad ósea; su empleo se encuentra pendiente de aprobación para uso en pacientes con mieloma múltiple.

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 reciba tratamiento con alquilantes; de preferencia, no hay que administrar melfalán a los sujetos aptos para 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 respecto de cuando se toman células de la médula ósea. Los dos grandes problemas con el trasplante autólogo en MM son la imposibilidad de erradicar las células malignas, ni siquiera con dosis altas de quimioterapia, radioterapia, o ambas; y la recaída posterior al trasplante que experimenta gran parte de los individuos, ya que las células hematopoyéticas extraídas están contaminadas con células de MM.

En un estudio que comparó la quimioterapia estándar con el trasplante autólogo se demostró en 200 pacientes la superioridad de éste 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 sufren recaída posterior al trasplante, por lo que el uso, después del trasplante, de fármacos nuevos como la talidomida, el bortezomib y la lenalidomida ha mejorado los resultados del trasplante en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Estos medicamentos se han prescrito como consolidación del trasplante o como tratamiento de mantenimiento.

Hoy en día el trasplante autólogo es aún una herramienta útil en el tratamiento de estos enfermos. En otras enfermedades, el trasplante ha sido relegado a segunda o tercera línea de tratamiento, como sucede en la leucemia mieloide crónica, en la que cada vez se usa menos; sin embargo, en el MM el empleo de nuevos fármacos se complementa con el trasplante.

Trasplante alogénico de células hematoprogenitoras

La mayor ventaja del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) radica en que éstas no contienen células tumorales, por lo que la frecuencia de recaídas es menor. Infortunadamente, cerca de 90% de los individuos con MM no es elegible para este procedimiento debido a su edad, falta de donador compatible o alteraciones de la función renal, cardiaca o pulmonar. Además, la mortalidad relacionada con el trasplante es de 25%. Uno de los estudios más importantes al respecto es el del Registro Europeo de Trasplante, que analizó a 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 de 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 de injerto contra mieloma. La complicación más im-

portante observada con este método es la enfermedad de injerto contra huésped aguda (55%) y crónica (26%).

Por último, es importante mencionar que en la actualidad, con el uso combinado de fármacos anteriores (melfalán, ciclofosfamida, dexametasona) y medicamentos nuevos (talidomida, bortezomib, lenalidomida), así como del trasplante autólogo, esta enfermedad se ha convertido en una afección crónica, con supervivencia promedio mayor de cinco años.

BIBLIOGRAFÍA

Avet-Loiseau H. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Blood 2011;117:4696-700.

Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. On behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. Br Med J 2011;154:32-75.

Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple myeloma. In: Greer JP, Foerster L, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;2583-2636.

Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v155-7.

Kyle RA, Rajkumar SB. Multiple myeloma. Blood 2008;111;2962-2972.

Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. J Clin Oncol 2011;29:1898-1906.

Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, Fonseca R, Stewart AK, Harousseau JL, Dimopoulos M, Jagannath S, Hajek R, Sezer O, Kyle R, Sonneveld P, Cavo M, Rajkumar SV, San Miguel J, Crowley Salit RB, Bishop MR. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: a concise review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:247-52.

Van Rhee F, Anaissie E, Angtuaco E, et al. Myeloma. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1683-1693.

Capítulo 28

Macroglobulinemia de Waldenström

José Carlos Jaime Pérez

DEFINICIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia de la célula B caracterizada por un infiltrado linfoplasmocitario de la médula ósea, relacionado con la presencia de una paraproteína monoclonal de clase IgM, que se encuentra en el plasma en una elevada concentración. En su descripción original de 1944, Waldenström informó el caso de dos pacientes con hemorragia buconasal, linfadenopatía, tasa de sedimentación alta, hiperviscosidad, frotis de sangre periférica normal, citopenias y un infiltrado de predominio linfoide en la médula ósea. En la actualidad, la MW se define como un linfoma linfoplasmocitario (LPL) en la Clasificación Revisada Europea-Americana de Linfomas (REAL, *Revised European-American Lymphoma Classification*).

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 infrecuente 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 de 3% de los casos. Entre los factores de riesgo relacionados figuran 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 establece a una edad más temprana y las concentraciones de IgM son más altas al momento de reconocer el trastorno. Sin embargo, el mayor factor de riesgo para el desarrollo de MW es la presencia de una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI); estos pacientes tienen un riesgo 46 veces mayor que la población general de presentar MW. Los factores que precipitan o favorecen la evolución de GMSI a MW se desconocen.

ETIOPATOGENIA

El origen de la macroglobulinemia de Waldenström se desconoce; no obstante, algunos informes la vinculan con la exposición a radiaciones ionizantes y la infección por el virus de la hepatitis C; también se han descrito anormalidades citogenéticas, aunque no hay alguna que sea característica de esta enfermedad. En muchos de los pacientes, la presencia de la IgM anormal induce trastornos graves de la coagulación, con alteración de 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, si bien los datos señalan al linfocito T de memoria.

En la MW las células expresan concentraciones elevadas de interleucina 6 (IL-6), lo que concuerda con las cifras altas en suero de la proteína C reactiva que suelen encontrarse en estos casos.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas se pueden dividir en dos tipos: los relacionados con 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 ser efecto 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 anormalidades neurológicas en la MW se conocen como síndrome de Bing-Neel. En caso de reconocer signos neurológicos focales o globales que puedan deberse a la hiperviscosidad, está indicada 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, los síntomas moderados, como la cefalea persistente, son los más frecuentes.

Como consecuencia directa de la hiperviscosidad pueden presentarse en la retina 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 20% de los pacientes con MW, debido a la acción de la IgM que actúa como un autoanticuerpo contra antígenos localizados en la capa de mielina. La manifestación más común es la neuropatía crónica desmielinizante, distal y simétrica, con los déficit sensitivos y de la propiocepción, lo que ocasiona ataxia; en estos casos se identifican anticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas relacionadas con la mielina. Otras causas de neuropatía que deben descartarse en los individuos con MW son la deficiencia de vitamina B_{12}, la presencia de crioglobulinas y la amiloidosis.

Los hallazgos físicos más comunes son hepatomegalia en 20% de los casos y esplenomegalia en 15%. Por su parte, la linfadenopatía 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 cual se complica además por la superposición de los datos. En el diagnóstico diferencial deben considerarse 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 las enfermedades autoinmunes. La entidad más difícil de diferenciar es el linfoma linfoplasmocitoide. Es importante distinguir la MW de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado porque hay notables diferencias en el pronóstico correspondiente. Por ejemplo, los individuos con <10% de infiltración de la médula ósea y <3 g/100 ml de IgM en suero (GMSI IgM) tienen un riesgo de progresión hacia la enfermedad sintomática de sólo 1.5% por año, en tanto que la MW sintomática posee una tasa de mortalidad cinco veces mayor a la de la población general.

Es esencial descartar la presencia de amiloidosis relacionada con la MW, sobre todo la pleural y la pulmonar, debido al mal pronóstico en estos casos y al hecho de que cualquier neoplasia productora de una proteína monoclonal puede complicarse con la presencia concurrente de amiloidosis (cuadro 28-1).

DATOS DE LABORATORIO

En 75% de los casos se presenta anemia normocítica normocrómica y en 30% linfocitosis. La sedimentación globular 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 inmunoelectroforesis se cuantifica el componente monoclonal y corresponde a la IgM, que suele superar los 3 g/100 ml.

Puede haber crioglobulinas (proteínas que se precipitan con el frío) en 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, sobre todo en la agregación plaquetaria, debido a la proteína anormal, así como también el déficit de los factores plasmáticos V, VII y VIII de la coagulación.

En el aspirado de médula ósea puede identificarse en ocasiones hipocelularidad; sin embargo, lo más frecuente es hallar una médula ósea hipercelular, infiltrada por linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas.

El cariotipo es normal en la mayor parte de los casos y la pérdida del brazo largo del cromosoma 6 es la anormalidad más frecuente, de manera específica las bandas 6q21-q23; esta última es la más común. Aunque no se ha

Cuadro 28-1. Criterios para el diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenström

Presencia de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) 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 patrón intertrabecular
Inmunofenotipo: IgM de superficie (IgMs), CD5+/–, CD10–, CD19+, CD20+, CD22+, CD23–, CD25+, CD27+, FMC7, CD103–, CD138–

encontrado un significado clínico a estas deleciones, estos pacientes muestran una tendencia a un curso más activo de la enfermedad y 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.

Es necesario determinar la microglobulina β_2, ya que es un factor pronóstico de la enfermedad, en tanto que la viscosidad del suero debe cuantificarse al establecer el diagnóstico y en cada visita. Es importante aclarar que la viscosidad se encuentra elevada 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 aparezcan a un valor menor a los 4 centipoises (cp), en tanto que aquellos con valores de 5 a 8 cp casi siempre están sintomáticos. Es necesario considerar, además, que una concentración de IgM >5 g/100 ml implica 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 Bence Jones que, en contraste con el mieloma múltiple, rara vez causa daño renal. Estudios adicionales que pueden resultar útiles, según sea el cuadro clínico, son la tinción con rojo Congo de la biopsia de médula ósea y de una aspiración de la grasa periumbilical y, en ocasiones, la biopsia de ganglios linfáticos.

TRATAMIENTO

La decisión de instituir tratamiento depende de la presencia de síntomas de hiperviscosidad, adenopatía significativa, organomegalia notoria, neuropatía, síntomas constitucionales, presencia de amiloidosis extensa, transformación a linfoma de alto grado, presencia de enfermedad por crioaglutininas, crioglobulinemia sintomática o sospecha de daño orgánico. Las citopenias sintomáticas, en particular una Hb <10 g/100 ml, también constituyen una base suficiente para iniciar el tratamiento. Por el contrario, la concentración sérica de la IgM o 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 la administración del 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 28-2).

En ausencia de rituximab o fludarabina, deben utilizarse el clorambucilo, la ciclofosfamida o la 5-clorodesoxiadenosina, ya que no hay datos suficientes para recomendar la administración de un fármaco de primera línea sobre otro, e incluso en individuos seleccionados hay que considerar un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Es pertinente advertir que el tratamiento en el que se combinan distintos fármacos, aunque obtiene una disminución más rápida 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, se presentan en el cuadro 28-3.

Si los síntomas secundarios a hiperviscosidad son clínicamente significativos, debe someterse al paciente a plasmaféresis terapéutica, con recambio de 1 a 1.5 volúmenes plasmáticos, calculado a 40 ml/kg de peso corporal, y con reposición del plasma retirado con una solución de albúmina al 5% en solución salina normal. Por lo general se logra una buena respuesta, aunque la plasmaféresis no es en sí misma curativa ni tiene efecto alguno sobre la masa tumoral, por lo que de manera simultánea debe iniciarse la quimioterapia.

Fármacos adicionales que se hallan en estudios clínicos son el bortezomib, la talidomida, el sildenafilo y el oblimersén, entre otros, con resultados variables y sin demostrar su superioridad sobre los fármacos ya mencionados.

Cuadro 28-2. Consenso para la clasificación y el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström de nuevo diagnóstico (Clínica Mayo)

MW asintomática
GMSI IgM en suero
<10% infiltrado linfoplasmocítico de la médula ósea
Hb >11.0 g/100 ml
Plaquetas >120 000/µl
Tratamiento: observación
MW temprana
Hb <11.0 g/100 ml
Plaquetas <120 000/µl
Neuropatía por IgM
AHAI o glomerulonefritis relacionada con MW
Tratamiento: rituximab como único agente
MW avanzada
Enfermedad masiva
Citopenias graves
Hb <10 g/100 ml
Plaquetas <100 000/µl
Síntomas constitucionales
Síntomas de hiperviscosidad
Tratamiento: a) Rituximab + alquilante (clorambucilo) o b) Rituximab + análogo de purinas (fludarabina)

AHAI, anemia hemolítica autoinmune; GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado.

Cuadro 28-3. 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 ≥25% en la concentración de IgM monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas confirmada en dos ocasiones, o una progresión de la anemia, trombocitopenia, leucopenia, adenomegalia u organomegalia, o de los síntomas como fiebre >38.4°C, sudación nocturna, o pérdida ≥10% del peso corporal, atribuibles a la MW

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 sobrevive por 15 años o más.

En el sistema de pronóstico internacional, los datos relacionados con una mala evolución son dos o más de los siguientes: edad >65 años, presencia de organomegalias, concentración de proteína monoclonal >7 g/100 ml, microglobulina β_2 >3 mg/100 ml, hemoglobina <12.0 g/100 ml o trombocitopenia <100 000/μl.

BIBLIOGRAFÍA

Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;2667-2681.

Fonseca R, Hayman S. Waldenstrom macroglobulinemia. Br J Haematol 2007;138:700-716.

Fonseca R, Witzig TE. Waldenstrom macroglobulinemia. In: Greer JP, Rourke M, Anderson KC, Ghobrial IM. Review of clinical trials conducted in Waldenstrom macroglobulinemia and recommendations for reporting clinical trial responses in these patients. Leuk Lymphoma 2010;51:1779-92. Review.

Treon SP, Merlin G. Macroglobulinemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1695-1707.

Yang K, Tan J, Wu T. Alkylating agents for Waldenstrom's macroglobulinaemia. Cochrane Database Syst Rev 2009;21:CD006719. Review.

Capítulo 29

Breve historia de la hematología IV: la coagulación sanguínea

José Carlos Jaime Pérez

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 se sometían. Sin embargo, fue hasta la Edad Media que se observó un avance significativo en la hemostasia, con el uso de la cauterización y el aceite en ebullición, que desarrolló la medicina árabe.

Pasarían varias centurias antes de 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 usar 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 en ebullición continuaron en uso en los siguientes 200 años, impulsados por el prestigio y la difusión de la medicina arábiga 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 notoria Ambrosio Paré (1510-1590). En un principio, el cirujano militar Paré utilizó los métodos árabes difundidos ampliamente en su época, que consideraban las heridas, sobre todo las infligidas por armas de fuego, como quemaduras infectadas que requerían un tratamiento inicial con aceite hirviendo; sin embargo, Paré observó que los 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 en ebullición y reintrodujo la ligadura que habían utilizado primero los griegos. Tiempo después, Wilhelm Fabry, de Hilden (1560-1624), inventó el primer torniquete al improvisar una sencilla ligadura ajustable por medio de un trozo 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 dicta *El Talmud* en caso de que ésta resultara 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 sean 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 de "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 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. A continuación, él mismo mostró que el plasma contenía una sustancia que podía precipitarse y removerse a 50°C y 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 advirtió 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 A. 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 efecto de la acción de la trombina sobre un solo componente plasmático: el fibrinógeno. Después, en 1890, Arthus y Pages demostraron la función 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 hístico, se pensaba que la contenían las células, incluidos los leucocitos y las 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 se aglutinaban y liberaban el factor hístico, 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 hístico 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 glucoproteína embebida en relación con fosfolípidos en la superficie de la membrana de los fibroblastos, dentro y alrededor de los vasos sanguíneos y otras células hísticas.

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 prueba se llamó "tiempo de protrombina" porque se pensó que si se agregaba un preparado estandarizado de factor hístico 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 con rapidez en la práctica clínica al inicio de 1940 para vigilar el tratamiento con el recién introducido anticoagulante oral dicumarol. Éste lo describió Link en 1941 al estudiar la enfermedad hemorrágica del ganado vacuno, consecuencia 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 se sabe desde hace 60 años 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 a 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 que 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 presupuso 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 anormalidad 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 reconocieron 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 la 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 asumió que esta vía era la más importante para iniciar el mecanismo de la coagulación. Esta idea perduró hasta que Rappaport y Osterud demostraron que el complejo factor VII-factor hístico, iniciador de la vía extrínseca, podía también activar al factor IX; con ello comenzaba 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 se 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 desarrollar trombosis venosa profunda. La homocigosidad para este defecto conduce a la muerte *in utero.*

Desde el decenio de 1950 se sabía que hay cuatro proteínas procoagulantes dependientes de la vitamina K: la protrombina (factor II), el factor VII, el factor IX y el factor X; empero, no fue sino hasta el decenio de 1970 que se logró identificar tres proteínas plasmáticas adicionales dependientes 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; ésta, cuando se activa, 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, Selighson 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 se refirió por primera ocasión al 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 sugirió en 1873 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 clásica monografía 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. Buena parte del trabajo de Bizzozero fue recibida con escepticismo, por lo que pasarían muchos años antes que sus estudios sobre la función plaquetaria se continuaran.

En realidad, 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 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 hemorragia" 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 obtener un diagnóstico exacto de las disfunciones plaquetarias.

FACTORES DE LA 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, a los que les fueron asignados números romanos. Muchos factores se identificaron como consecuencia del estudio de pacientes individuales con tendencia hemorrágica hereditaria. Irving Wright, profesor de medicina interna de la Universidad de Cornell, New York, tuvo la idea en 1953; bajo su 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, con los estudios de Biggs y Macfarlane. La familia de Stephen Christmas emigró a Toronto, donde se trató repetidamente por hemorragias. Christmas murió del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, contraído en alguna de las múltiples transfusiones sanguíneas que recibió.

El factor de 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 Cecil Hougie. Stuart murió en 1979 por cáncer de pulmón por tabaquismo intenso.

El factor de Hageman (XII) lo describió en 1955 Oscar Ratnoff, en su paciente John Hageman y resultó ser todo un reto diagnóstico, debido a que el defecto se acompaña de tiempo de coagulación muy prolongado sin relación con una tendencia a la hemorragia. En realidad, el defecto se descubrió en la valoración preoperatoria de John Hageman, entonces de 36 años, cuando iba a someterse a una operación 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 repentinamente; en la necropsia se encontró, de manera por demás paradójica, que la causa de muerte fue una embolia pulmonar masiva.

El factor de Fletcher (precalicreína/calicreína) se identificó en una niña de 11 años programada para adenoidectomía en 1965. Los estudios sistemáticos de coagulación resultaron muy anormales; después se estudió a tres de sus hermanos, quienes mostraron resultados igualmente alterados y que se corregían *in vitro* con la adición de plasma normal; sin embargo, ninguno de los niños padecía una tendencia hemorrágica.

El factor de Fitzgerald (cininógeno de alto peso molecular) fue denominado después de identificarse su ausencia en Allen Fitzgerald, quien había sido herido por un disparo de escopeta en 1975; antes de la operación, su tiempo de tromboplastina parcial activado resultó ser de 300 s, en comparación con 29 s del control. Luego se estableció que dicho factor era el mismo que el cininógeno de alto peso molecular. Los factores de Hageman, Fletcher y Fitzgerald se clasificaron entonces 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? In: Wintrobe MM, editor. 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 Am 1972;56:9-16.

Tocantis L. Historical notes on blood platelets. Blood 1948;3:73.

Capítulo 30

Fisiología de la coagulación I. Función plaquetaria

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 hasta una sustancia sólida (el coágulo), que se deposita dentro y alrededor de la pared vascular y actúa 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 desencadenan y activan los mismos mecanismos y se produce la misma masa sólida, pero en esta ocasión en el interior del vaso (trombosis).

En el mecanismo de la 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 forman activan a los elementos que circulan inertes y se efectúa una amplificación exponencial de estos procesos. Al activarse la coagulación en alguna parte del organismo podría producirse la total oclusión del aparato circulatorio, si no hubiera un mecanismo de control. 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.

En consecuencia, la hemostasia, tal y como se entiende en la actualidad, es el resultado final de un fino equilibrio entre mecanismos que intentan tapar 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 y sellar cualquier posible rotura.

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 los denomina hemostasia.

El mecanismo hemostático se define como un sistema primario de defensa del organismo, que tiene como principal función mantener la integridad vascular y al mismo tiempo evitar la pérdida de sangre al exterior. Este mecanismo puede desencadenarse 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), 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 separarlas para entender su complejidad.

La finalidad de la hemostasia es la producción de trombina, la cual convierte el fibrinógeno en fibrina; este proceso se realiza en dos etapas bien diferenciadas, aunque imbricadas:

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 participan las proteínas transportadas por el plasma, que habitualmente se las conoce como factores de la coagulación.

La primera fase o celular es rápida, en tanto que la plasmática o de coagulación es lenta. Este concepto es muy im-

portante 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, incluso hasta la estasis.

Para comprender los mecanismos de la hemostasia se separan las fases que la integran, pero hay que tener siempre presentes dos conceptos:

- El primero es que siempre, cualquiera que sea el sitio donde la hemostasia tenga lugar, participan 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 proporciona ejemplos de activación de la hemostasia a distintos planos, como la mordedura de algunas serpientes que activa proteínas concretas de la coagulación, con precipitación de 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, resulta 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 los cuales circula la sangre y 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:** se distingue por baja velocidad y produce un moderado a lento tiempo de tránsito, presión intermedia (depende del nivel en relación con el corazón); la sangre puede hallarse detenida y su flujo es menos laminar.
- **Microcirculación:** se caracteriza por baja velocidad, con largo tiempo de tránsito, baja presión y flujo constante; se desconoce la forma del flujo a este nivel.
- **Cámaras cardiacas:** en situaciones normales se asemeja al sistema arterial, pero cuando hay obstrucción a su vaciado se producen turbulencias del flujo sanguíneo, lo que reduce el tiempo de tránsito de la sangre a su través.

Los vasos sanguíneos están distribuidos a lo largo de todo el organismo y 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. 30-1).

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 de von Willebrand (VIII:vWF), la colágena, etc.; sin embargo, la principal función del endotelio es evitar la trombosis intravascular. Esto se logra gracias a que:

- Sintetiza proteoglucanos, en particular sulfato de heparán, que es intensamente anticoagulante.
- Sintetiza y libera prostaciclina (PGI_2), un derivado del ácido araquidónico fuertemente vasodilatador y antiagregante plaquetario.
- Produce una proteína, la trombomodulina, que 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 colágena, proteoglucanos, 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 limitada 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 reduce el flujo sanguíneo y se controla la hemorragia.

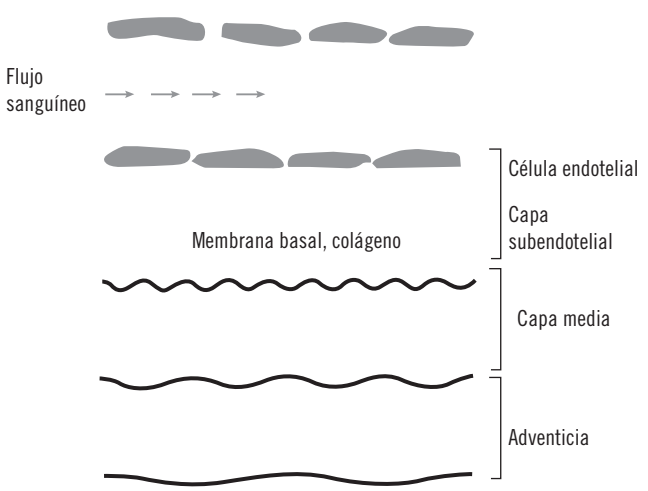


Figura 30-1.

No se comprenden por completo los factores que inician y mantienen la vasoconstricción. Hay dos tipos de respuesta a una lesión vascular: neurógena y miógena. La primera es una reacción refleja que depende primordialmente de los nervios que inervan la pared vascular y dura 10 a 30 s. La segunda tiene la mediación de 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

Es fácil la activación de la vasoconstricción refleja. Después de un pinchazo no se reconoce de inmediato el lugar de la incisión; se percibe el dolor, pero no es posible identificar su situación. Unos 10 s después aparecen las primeras gotas de sangre. Durante este periodo se ha producido una vasoconstricción refleja de la microcirculación (fig. 30-2).

Por consiguiente, tras una lesión de un vaso se desencadena un reflejo que provoca localmente su constricción o la disminución del 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 acerca de este mecanismo en su vertiente hemostática, aunque es seguro 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 hístico del plasminógeno que se encuentra dentro de la célula endotelial.

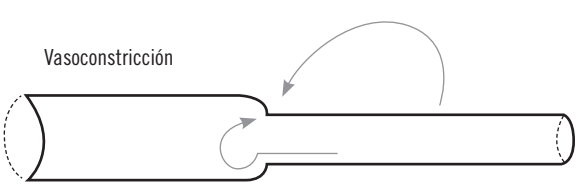


Figura 30-2.

FASE PLAQUETARIA

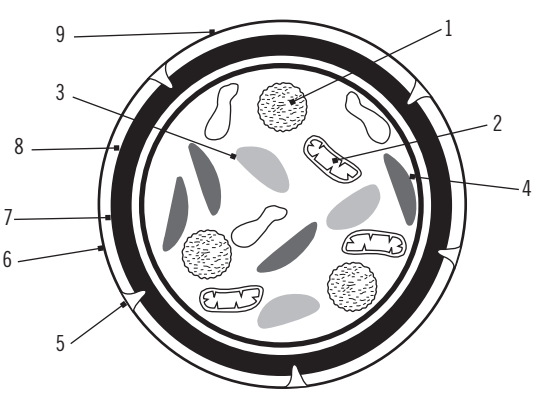
La hemostasia normal exige que las plaquetas estén presentes en un número adecuado y que sean capaces de llevar a cabo todas sus funciones. Anormalidades en el número o función pueden terminar en fenómenos hemorrágicos, trombóticos, o ambos. Para poder entender la función de la plaqueta en la hemostasia, primero se describen su estructura y función y luego se revisa su participación en la formación de un coágulo.

Estructura plaquetaria

Las plaquetas circulan 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. 30-3).

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 incluidos 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 se integra con varios elementos, que incluyen porciones ricas en carbohidratos,



1. Gránulos densos
2. Mitocondrias
3. Gránulos de glucógeno
4. Gránulos α
5. Sistema tubular abierto
6. Sistema tubular cerrado
7. Microtúbulos
8. Microfilamentos
9. Membrana celular

Figura 30-3.

mucopolisacáridos (glucoproteínas) y proteínas plasmáticas adsorbidas. Todo esto contribuye junto con los fosfolípidos a mantener dicha carga negativa.

Las proteínas y glucoproteínas de la membrana plaquetaria se han estudiado ampliamente y se han descrito al menos nueve proteínas separadas; aquí se revisan sólo las más importantes.

La glucoproteína Ib (GpIb) es particularmente rica en ácido siálico y se han reconocido varias de sus funciones:

- Receptor para el factor de von Willebrand, cuando las plaquetas son estimuladas con ristocetina.
- Receptor para la trombina.
- Receptor para los anticuerpos dependientes de fármacos.
- Receptor de complejos inmunes.

Las glucoproteínas IIb y III (GpIIb, III) se pueden describir juntas, ya que parecen estar interrelacionadas como un complejo dependiente de calcio en la membrana. Ambas se han referido como determinantes en el receptor para el fibrinógeno en las plaquetas, para el factor de von Willebrand, cuando las plaquetas son estimuladas con ADP y trombina, pero no ristocetina, y como las proteínas en las que 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 se halla compuesto por: *a*) las proteínas contráctiles actina y miosina, y *b*) la proteína participante en la formación de los microtúbulos, la tubulina. La actina es la más abundante de éstas y representa casi 20% de las proteínas totales. Se integra con 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. 30-4).

La plaqueta posee 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 encuentran diversos organelos que se han subdividido en gránulos α, cuerpos densos, lisosomas y mitocondrias. Además, se identifican un aparato de Golgi y algo parecido al retículo sarcoplásmico del músculo liso.

Los gránulos α son los más abundantes y contienen varias proteínas que se liberan cuando se estimula la plaqueta. Entre las proteínas más importantes de dichos gránulos figuran:

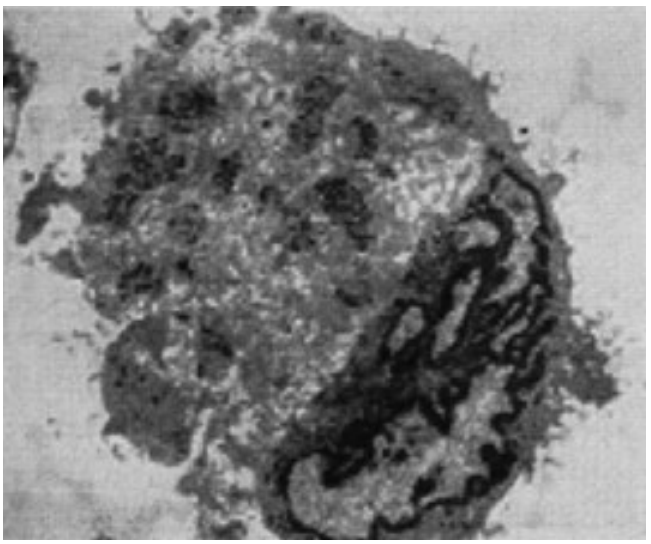


Figura 30-4.

- El factor 4 plaquetario (PF4) y la tromboglobulina β que tienen una acción antiheparínica.
- Factores miogénicos y de crecimiento que actúan sobre músculo liso, fibroblastos y células gliales, y se han referido en la cicatrización de las lesiones vasculares y la génesis de la arterioesclerosis.
- Fibronectina, una proteína que interviene en la adherencia plaquetaria.
- Trombospondina, con una función esencial 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 se producen por la fragmentación del citoplasma del megacariocito. Su proceso de maduración toma cuatro a cinco días y su vida media en la circulación es de nueve a 11 días. Hay clara evidencia según la cual 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. 30-5).

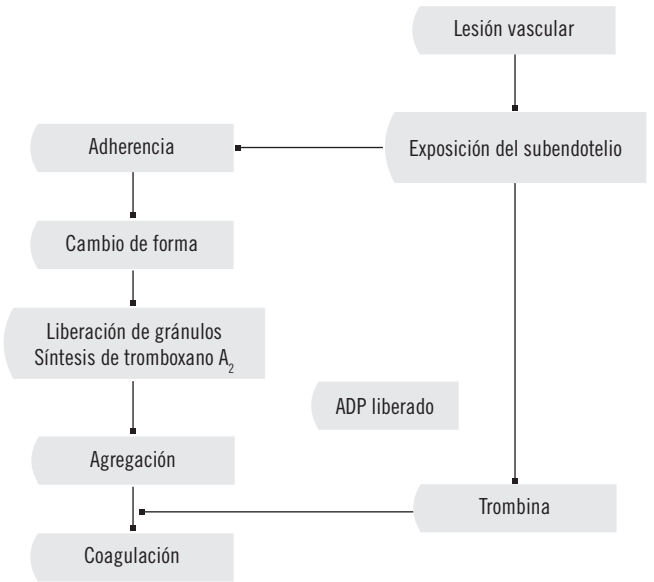


Figura 30-5.

Adhesión plaquetaria

Una de las propiedades de la plaqueta es su capacidad para adherirse a 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* y que depende de que los receptores para el fibrinógeno se encuentren intactos, del fibrinógeno exógeno y del calcio.
- Otro *in vivo*, que se produce al adherirse la plaqueta a la colágena que es independiente del fibrinógeno y el calcio.

La hemostasia se inicia al adherirse el factor de 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 de von Willebrand posee una peculiaridad: cada una de las subunidades que lo integran se relaciona con una molécula del factor VIII de la coagulación.

Las moléculas del factor de von Willebrand tienen la propiedad de adherirse por un lado a la colágena del subendotelio y por el otro a unos receptores que existen en la membrana de las plaquetas, denominados en conjunto glucoproteína I.

Al parecer, el metabolismo del ácido araquidónico no interviene en la adhesión plaquetaria, aunque se ha demostrado que las 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 a la colágena del subendotelio cambian de forma mediante un mecanismo dependiente de energía (fundamentalmente ADP) que se desencadena al exponerse la colágena del subendotelio (fig. 30-6).

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.

Reacción de liberación

Es un proceso secretor en el cual las sustancias almacenadas en los gránulos de las plaquetas se excretan. Esta liberación es inducida por trombina, ADP, adrenalina y la membrana subendotelial.

El mecanismo de liberación incluye a varias glucoproteínas 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. Al parecer, el calcio movilizado es el medidor final de la liberación de los gránulos y la agregación plaquetaria (fig. 30-7).

Agregación plaquetaria

La destrucción vascular induce no sólo la adhesión de la plaqueta sino también diversas reacciones interdependientes, entre ellas 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 depende de la interacción de las cinco reacciones plaquetarias fundamentales: cambio de forma, exposición de los receptores al fibrinógeno, exposición del receptor para el factor de von Willebrand, liberación del ácido araquidónico y liberación del contenido granular.

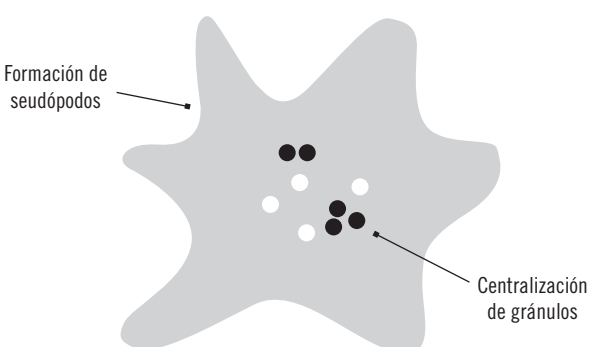


Figura 30-6.

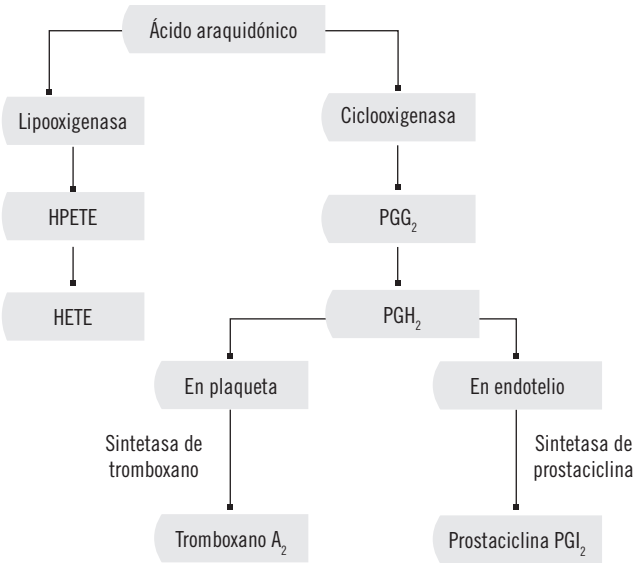


Figura 30-7.

El cambio de forma es una reacción dependiente de energía que consiste en una transformación esférica de la plaqueta con la aparición de pequeños seudópodos 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. En esencia, todos los agregantes pueden estimular la liberación del ácido araquidónico de la superficie plaquetaria. Éste se genera a partir de la enzima fosfolipasa C y, una vez libre, se transforma en los endoperóxidos cíclicos al tromboxano A_2, el cual es un agente intensamente 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 de 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 interviene cuando menos 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. No se sabe con certeza por qué no lo hace, 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 y forman el trombo plaquetario o primario.

Formación de la fibrina

Se ha reconocido ampliamente que, además de la formación del trombo primario, las plaquetas intervienen en la coagulación de la sangre. Éstas proveen una actividad procoagulante conocida como el factor 3 plaquetario (PF3). Tal actividad se ha atribuido a las glucoproteínas 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. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;651.

Colman RW, George JN. Overview of platelet structure and function. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;381.

Davie E, Ratnoff O. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science 1964;145:1310-1312.

Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates L, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2006;379-440.

Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1815-1844.

Smyth SS, Whiteheart S, Italiano JE, Coller BS. Platelet morphology, biochemistry and function. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1735-1814.

Capítulo 31

Fisiología de la coagulación II. Fases plasmática y fibrinolítica

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 la coagulación (cuadro 31-1).

Las proteínas plasmáticas que actúan en la hemostasia son de tres tipos:

- **Proteínas estructurales:** son proteínas cuya función consiste en modificarse o no a fin de contraer la estructura; en consecuencia, pertenecen a este grupo el fibrinógeno, el factor de von Willebrand y el factor tisular.
- **Cimógenos:** son proteínas que circulan en estado inerte, pero que necesitan 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, al exponerles el centro activo que permite que activen a su vez a otro factor en estado inactivo. Se las denomina también proteasas de serina porque el centro activo es un grupo serina. Los factores activados se acompañan de una letra "a". Aquí debe recordarse que, si bien en condiciones fisiológicas casi todas estas proteínas circulan inactivas, un pequeño porcentaje de moléculas se halla

Cuadro 31-1. Características generales de los factores de la coagulación

Factor	Peso molecular (Da)	Actividad funcional	Semivida biológica	Sitio de producción	Dependencia de vitamina K	Concentración en plasma
Fibrinógeno	340 000	—	90 h	Hígado	No	200-400 mg/100 ml
Protrombina	72 000	Proteasa de serina	60 h	Hígado	Sí	10-15 mg/100 ml
Factor V	330 000	Cofactor	12-36 h	Hígado	No	0.5-1.0 mg/100 ml
Factor VII	48 000	Proteasa de serina	4-6 h	Hígado	Sí	0.1 mg/100 ml
Factor VIII:C	1 0000-240 000	Cofactor	12 h	Hígado (?)	No	1-2 mg/100 ml
Factor IX	57 000	Proteasa de serina	20 h	Hígado	Sí	4 mg/100 ml
Factor X	58 000	Proteasa de serina	24 h	Hígado	Sí	0.75 mg/100 ml
Factor XI	160 000	Proteasa de serina	40 h	Hígado	No	1.2 mg/100 ml
Factor XII	80 000	Proteasa de serina	48-52 h	Hígado	No	0.4 mg/100 ml
Precalicreína	80 000	Proteasa de serina	48-52 h	Hígado	No	0.29 mg/100 ml
Cimógeno de alto peso molecular	120 000	Cofactor	6.5 días	Hígado	No	0.70 mg/100 ml
Factor XIII	320 000	Transglutaminasa	3-5 días	Hígado	No	2.5 mg/100 ml
Antitrombina III	68 000	Inhibidor de proteasas	2.5 días	Hígado	Sí	4 mg/100 ml
Proteína C	62 000	Proteasa de serina	8-12 h	Hígado	Sí	4-5 mg/100 ml

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 la proteína C.

- **Cofactores:** son proteínas encargadas de permitir que una proteína pueda actuar sobre otra. Estas proteínas pueden hallarse activadas o no; por ejemplo, para que el factor VIII 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 a este factor. Se incluyen en 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 confiere la capacidad de unirse a los fosfolípidos de las paredes celulares a través de puentes de calcio. Esta propiedad se debe a la gammacarboxilación de los residuos de estas moléculas. Pertenecen a este grupo los factores II, VII, IX, X, proteína C y proteína S (fig. 31-1).
- **Independientes de vitamina K:** son las que no necesitan la vitamina K para su producción, ya que no requieren el calcio para su actuación. Pertenece a este grupo el resto de los factores.

Otro parámetro para clasificar a los factores que integran la hemostasia es 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 debe insistirse, en honor de su autor, que casi todos los anticoagulantes naturales que se han puesto de relieve en estos últimos 10 años ya los había descrito 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

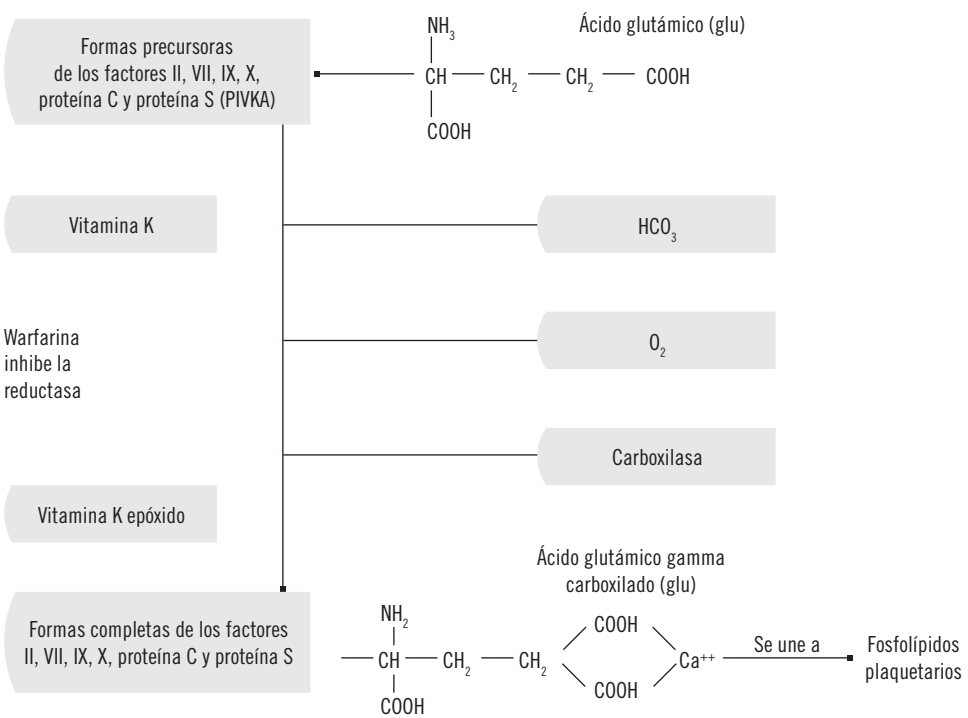


Figura 31-1. Metabolismo de la vitamina K.

teoría explica los resultados de laboratorio y permite aún interpretar los resultados de las pruebas de coagulación más comunes.

Por consiguiente, 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, lo cual significa que debía haber algún producto dentro del plasma que activara intrínsecamente la coagulación, es decir, los denominados mecanismos intrínsecos; por otro lado, cuando al plasma obtenido se le añaden extractos de tejidos, la coagulación se desencadenaba con mayor rapidez, 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, y que existían factores comunes a ambas.

- **Teoría del *shunt*:** varios autores, de modo independiente, demostraron que parte del sistema intrínseco podía funcionar a partir de la activación del sistema extrínseco, por lo que probablemente había un solo mecanismo que actuara *in vivo*: el sistema extrínseco. En realidad, 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. Por lo tanto, 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 fija 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), y 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.

  En consecuencia, existen cuatro tipos de complejos:

  1. **Complejo tisular:** integrado por el factor hístico como cofactor activante; el factor VIIa como factor activo (unido a la doble capa de fosfolípidos por puentes de calcio) es dependiente de vitamina K; 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 y 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 debe recordarse 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 inhibidor:** 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 hística o factor hístico (FIII, TBPL) (fig. 31-2).

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

Típicamente 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 se genera 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 la pared de los grandes vasos. En ellos se encuentra "escondida" en la submembrana y requiere la destrucción de las células para su liberación.

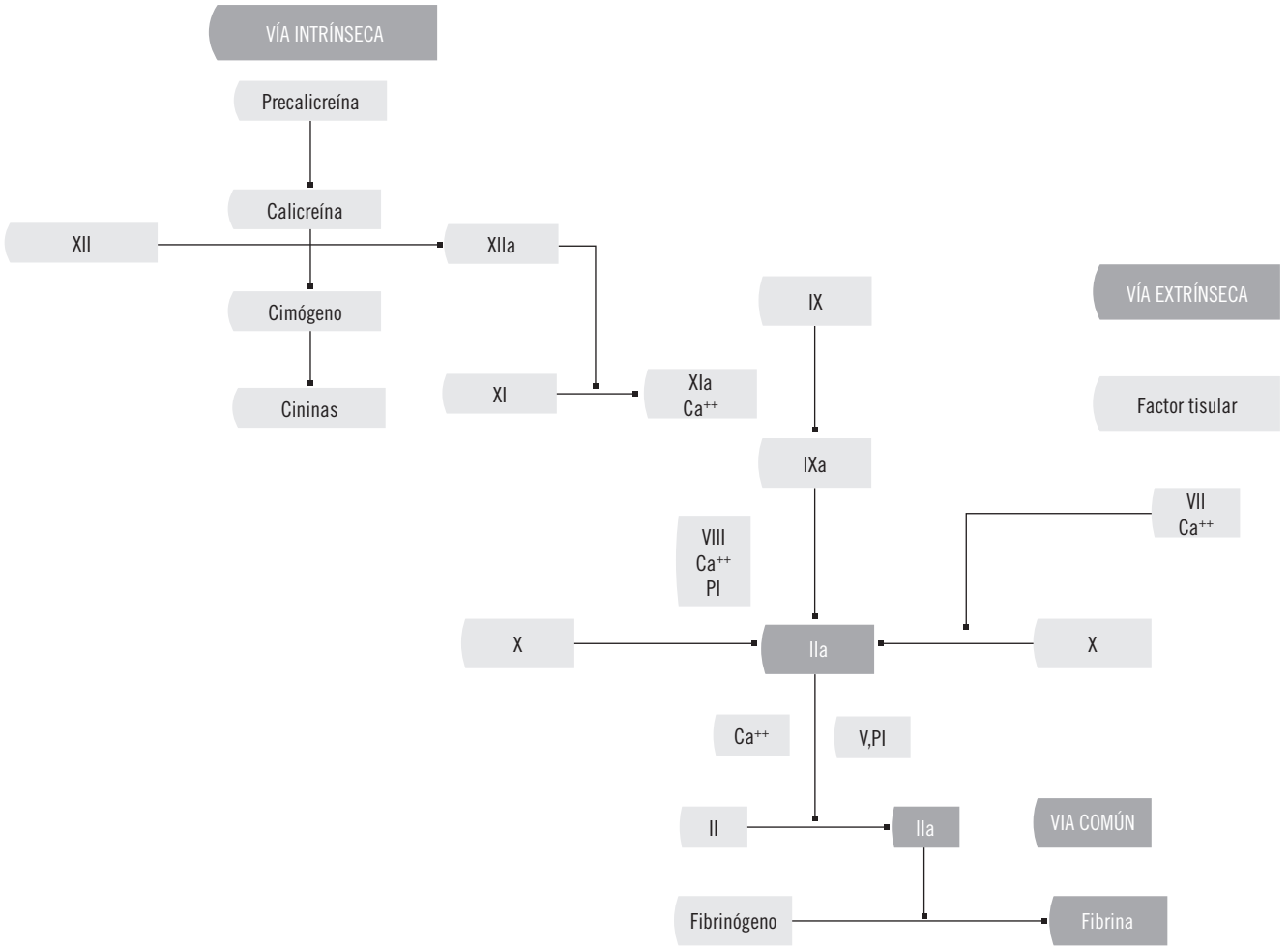


Figura 31-2. Mecanismos de la coagulación.

El factor VII es una proteína plasmática producida por el hígado en presencia de la vitamina K. Su semivida es la más corta (6 h) y es el que primero desaparece cuando hay deficiencia de 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 (de Stuart) ocupa un lugar primordial en la coagulación, ya que es el sitio de intersección de ambas vías. Es una glucoproteína 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 la participación de seis factores coagulantes: XII (de Hageman), XI (antecedente tromboplástico del plasma), precalicreína (de Fletcher), cimógeno de alto peso molecular (de Fitzgerald), IX (de Christmas) y VIII (antihemofílico). Los pasos iniciales se denominan fase de contacto, dado que se activan por el contacto con una superficie.

El sistema activador de contacto está constituido por cuatro proteínas plasmáticas: el factor XII, el factor XI, precalicreína y cimógeno de alto peso molecular. Este sistema tiene varios aspectos en común:

- Las reacciones entre estas proteínas no requieren los iones calcio.
- Todas estas sustancias pueden ser adsorbidas en ciertas superficies.
- Este sistema puede activar, además de la coagulación, el sistema del complemento, la generación de cininas y el 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 elágico 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 precalicreína y el cimó-

geno de alto peso molecular, que actúan como cofactores, activan el factor XI. El factor XIa (activado) actúa sobre el factor IX y lo activa. Este factor es una glucoproteína sintetizada en el hígado en presencia de vitamina K. El factor IXa, en presencia de calcio, los fosfolípidos y el factor VIII activan el factor X y continúan con la vía común. El VIII desempeña una función 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 de von Willebrand (VIII:vWF) también llamado cofactor de ristocetina. La síntesis del factor VIII:C no se conoce, en tanto que el VIII:vWF se sintetiza en la pared de los vasos (célula endotelial) y en los megacariocitos.

En fecha reciente 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 se ha dilucidado.

Generación de la trombina

La trombina se genera durante la coagulación por la activación de su precursor inactivo, la protrombina. Ésta es una glucoproteína 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 la conoce como 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 la proteína C; induce, además, agregación plaquetaria.

A medida que se forma trombina, los mecanismos de la coagulación se amplifican, y se produce más trombina cuya finalidad hace posible realizar más funciones.

- **Conversión del fibrinógeno en fibrina:** es 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, para convertirlo 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 estimulan, si la célula endotelial se halla intacta, la producción de sustancias con actividad antiagregante; la más conocida es la prostaglandina I_2 o prostaciclina (PGI_2).
- **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, aun en fase líquida, pero por el otro el factor XII potencia la limitación de la hemostasia-trombosis al circunscribir el proceso y activar de manera directa la fibrinólisis.

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 Da de peso molecular, sintetizada en el hígado, y circula en la sangre en una concentración de 200 a 400 mg/100 ml. Es un dímero formado por tres pares de cadenas polipeptídicas llamadas Aα, Bβ 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 la denomina 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 disolverlos la urea o la plasmina.
- Tercer paso: producción de un polímero de fibrina estable e insoluble y necesidad 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. 31-3).

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 cimógeno 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.

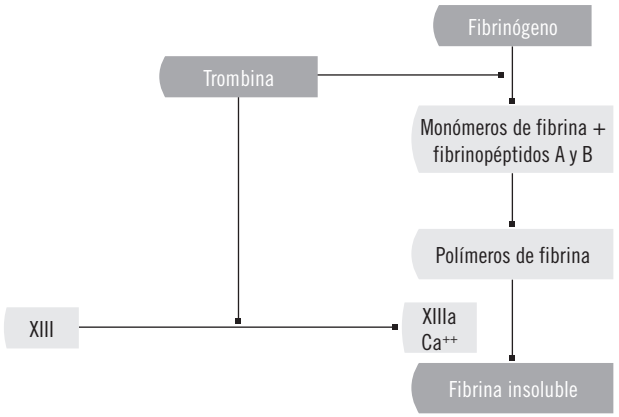


Figura 31-3. Formación de la fibrina.

La activación del plasminógeno, al igual que la formación de la trombina, puede deberse a tres diferentes mecanismos:

- Intrínseco, en el cual todos los componentes se encuentran en la sangre como precursores.
- Extrínseco, en el que el activador se libera a la circulación de los tejidos o la pared vascular por un traumatismo.
- Exógeno, en el cual las sustancias activadoras se administran por vía parenteral con fines terapéuticos (estreptocinasa, urocinasa) (fig. 31-4).

El plasminógeno es una glucoproteína producida en el hígado con una semivida de dos días. Su concentración plasmática, al igual que el fibrinógeno, aumenta en procesos inflamatorios crónicos y disminuye cuando hay difusión hepática.

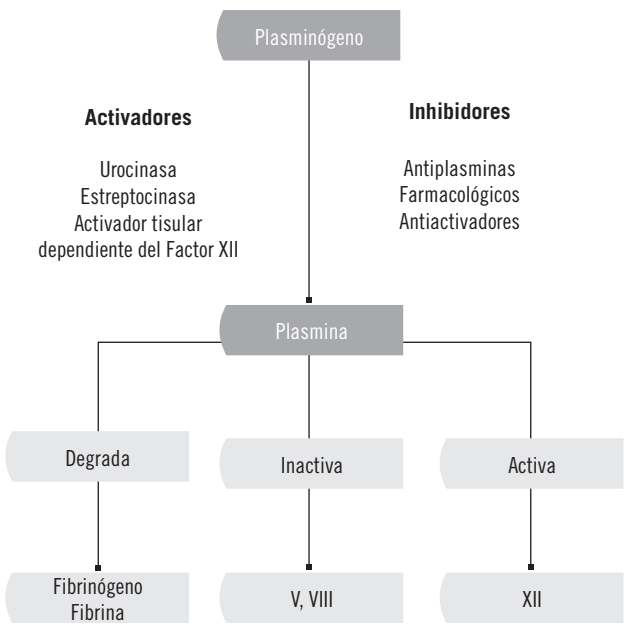


Figura 31-4. Sistema fibrinolítico.

La activación intrínseca del plasminógeno puede ser secundaria a varios mecanismos, en los que 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 lo sintetiza la célula endotelial como activador tisular hístico 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, cualquiera que sea 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: la zona terminal restante se llama también D y 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, tras inhibir de esta manera a la trombina.

Los fragmentos D y E pueden adherirse a las glucoproteínas de membrana de las plaquetas, de tal modo que se evita su agregación entre sí, pero no actúan como sustrato de la trombina.

La plasmina fragmenta la fibrina y aparecen múltiples combinaciones de las unidades D y E; así se forman tripletes (D-E-D, E-D-E) y dímeros: uniones D-E y uniones D-D (fig. 31-5).

Una vez completada la disolución de la fibrina, la plasmina es rápidamente inactivada por una proteína, la antiplasmina α_2, que evita que el potente efecto de la plasmina se generalice, lo que produce 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

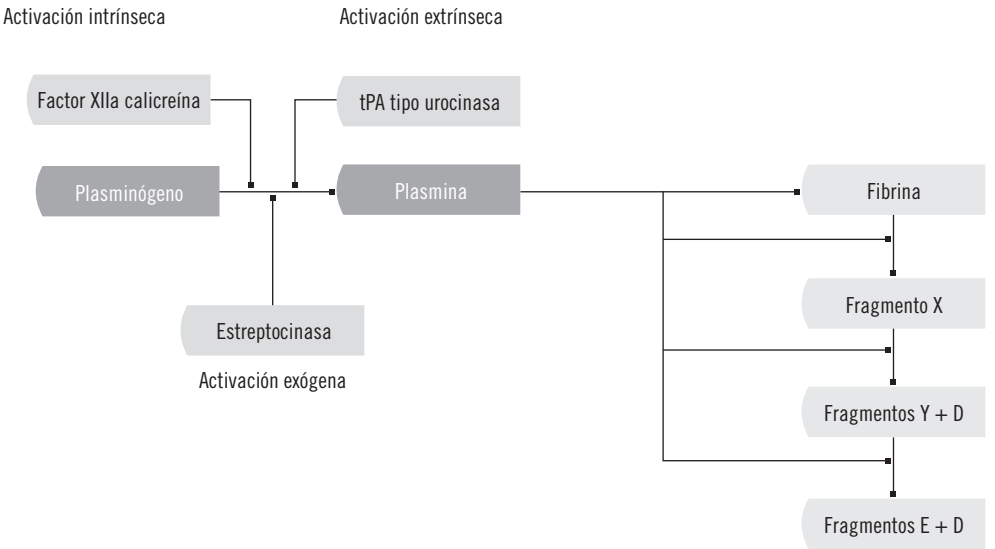


Figura 31-5. Generación de los productos de la degradación de fibrinógeno-fibrina.

embargo, este coágulo no progresa ni se generaliza. Esto se logra por varios mecanismos de control, que incluyen los siguientes:

- Flujo de la sangre.
- Depuración hepática.
- Mecanismos de retroalimentación en la coagulación.
- Fibrinólisis.
- Mecanismos anticoagulantes naturales.

El rápido movimiento de la sangre dentro de los vasos sirve para diluir y "lavar" los factores activados durante la coagulación; además, el sistema reticuloendotelial del hígado y en menor grado el bazo retiran de la circulación a estos factores activados y los activadores del plasminógeno.

El sistema fibrinolítico es esencial para disolver y eliminar el exceso de fibrina depositado en la pared vascular. Por otro lado, la plasmina puede hidrolizar los factores V y VIII y reducir así su concentración plasmática. De igual modo, los productos de degradación de fibrina interfieren con la polimerización de ésta y con la agregación de 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 la 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 macroglobulina α_2 y la proteína C (fig. 31-6).

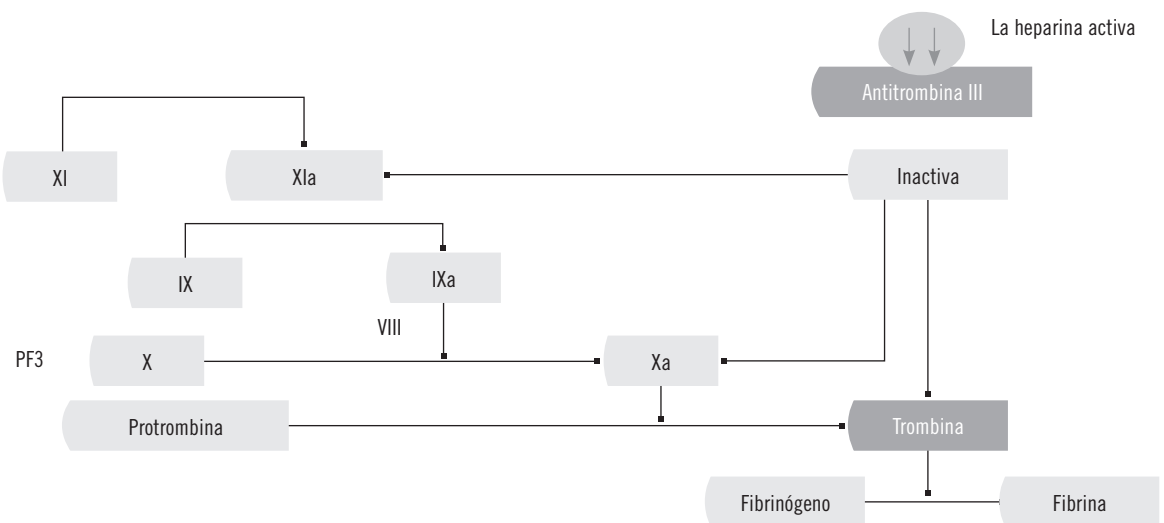


Figura 31-6. Mecanismo de acción de la antitrombina III.

La AT-III es una proteína plasmática sintetizada en el hígado que inhibe a la trombina y forma un complejo estable 1:1. Su acción se incrementa en cientos de veces por la heparina y, además de inhibir la trombina, también suprime a los factores activados XII, XI, X, IX y plasmina.

La macroglobulina α_2 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 se sintetiza 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 una proteína producida por el endotelio vascular, la trombomodulina. Su principal función es la de inactivar a los factores activados V y VIII (fig. 31-7).

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 y colaboradores. Este modelo considera que las células son 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 efectúa en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de trombina y el coágulo estable e insoluble.

Fase de inicio

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 y 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 el inicio 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. 31-8).

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 hasta formar un tapón en el vaso dañado.

La trombina producida por la vía VIIa/FT durante la fase de inicio 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. 31-9).

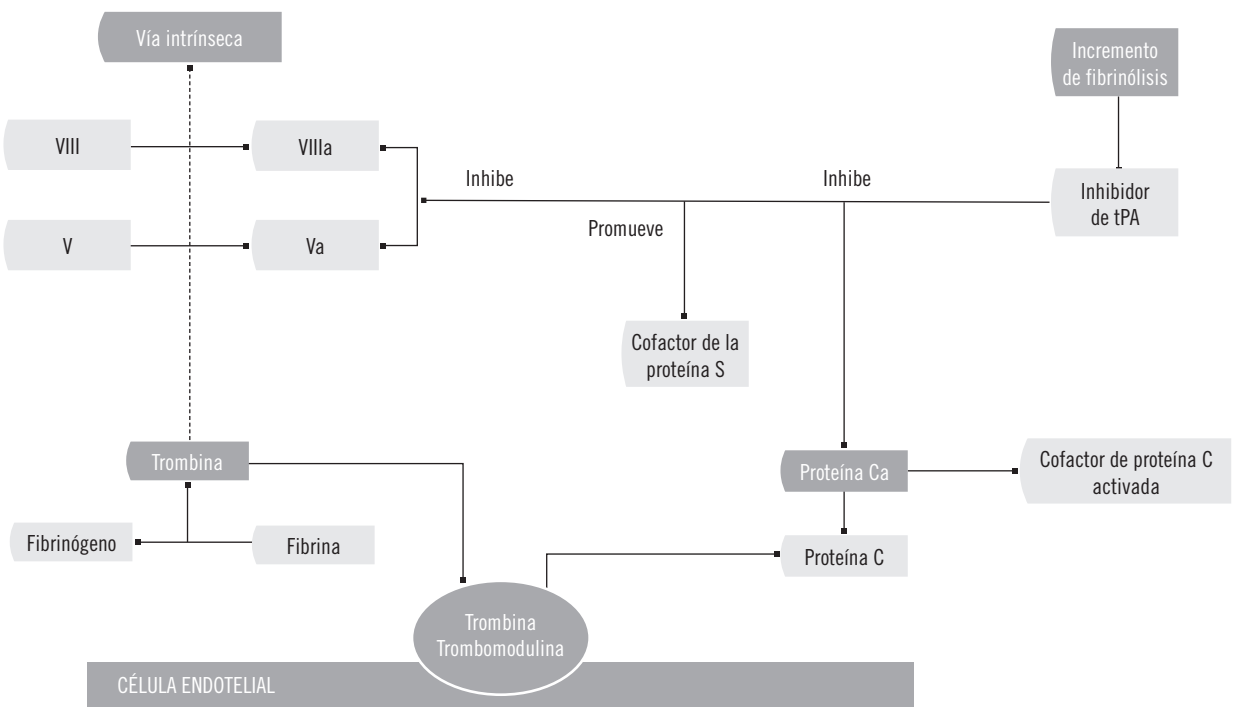
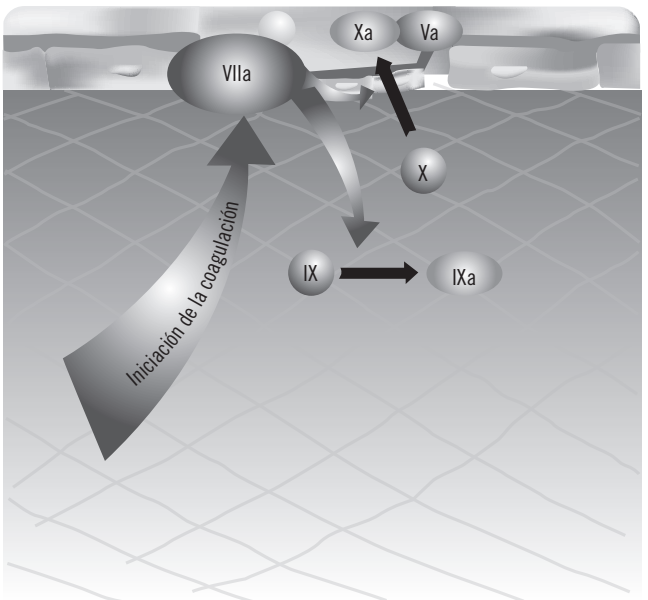


Figura 31-7. Sistema de la proteína C-proteína S.



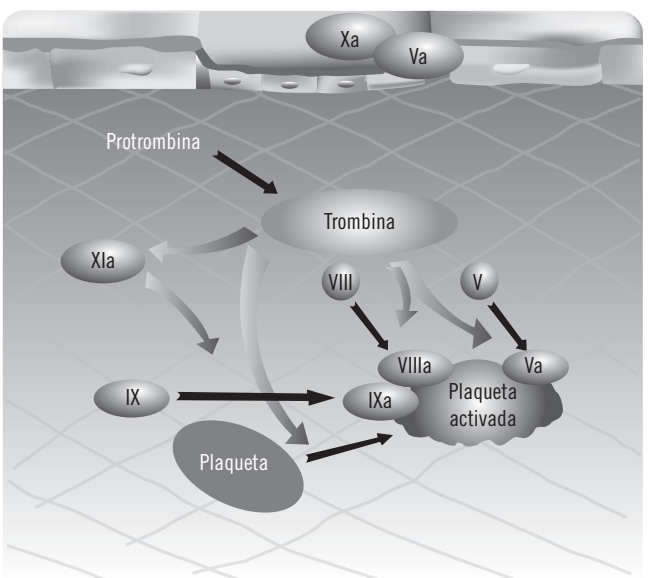
La lesión en pared vascular permite el contacto entre la sangre y las células subendoteliales

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 31-8. Fisiología de la coagulación. Fase de inicio.



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 31-9. Fisiología de la coagulación. Fase de propagación.

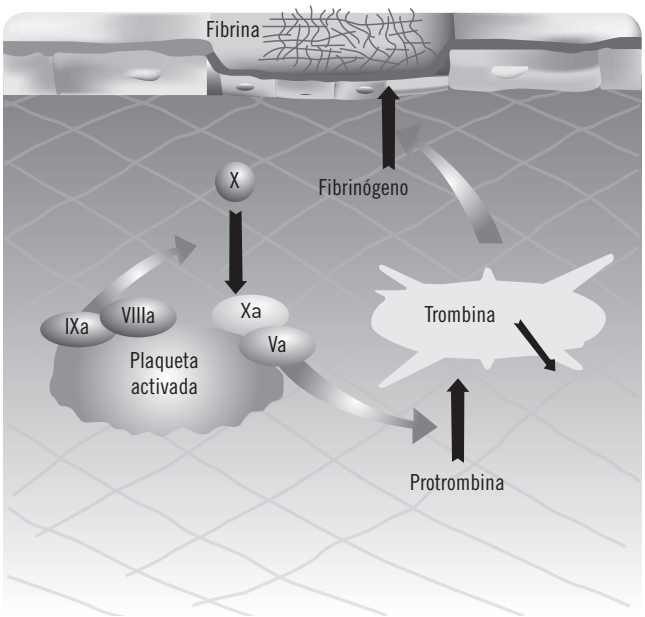


Figura 31-10. Fisiología de la coagulación. Fase de amplificación.

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.

BIBLIOGRAFÍA

Brummel ZK, Orfeo T, Swords N, Everse SJ, Mann KG. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.

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. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;3.

Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW. Overview of coagulation, fibrinolysis, and their regulation. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;17.

Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 2003;17:51-55.

Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2006;379-440.

Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1665-1693.

Capítulo 32

Evaluación del paciente con hemorragia anormal

Luis Javier Marfil Rivera

DEFINICIÓN DEL SÍNDROME HEMORRÁGICO

Con excepción de la hemorragia menstrual que presentan las mujeres en la vida sexual activa, toda hemorragia se considera por definición como anormal. Sin embargo, en algunas situaciones la hemorragia no se relaciona con el estímulo que la originó, o bien se presenta de manera espontánea. Es a este tipo de hemorragia al que se lo considera como "anormal", es decir, cuando hay una hemorragia espontánea o el estímulo agresor no explica una hemorragia profusa. Cuando un enfermo acude a evaluación con un cuadro hemorrágico es imprescindible, antes de tomar cualquier decisión terapéutica, que se realicen un interrogatorio directo al paciente o sus familiares y una exploración física detallada.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS PADECIMIENTOS HEMORRÁGICOS

Según sea el tipo de cuadro clínico que presenta un paciente, se lo puede incluir en alguno de los síndromes clínicos en los que pueden presentarse 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 probabilidad 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 una trombocitopatía. Es sumamente 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 sufre una hemorragia en alguna cavidad corporal, su padecimiento no es consecuencia de un defecto plaquetario. El padecimiento característico de este síndrome es la trombocitopenia inmune primaria o púrpura trombocitopénica idiopática, o la ingestión de ácido acetilsalicílico de manera irregular o crónica. En la figura 32-1 se presenta de modo esquemático la valoración de un paciente con hemorragia mucocutánea.

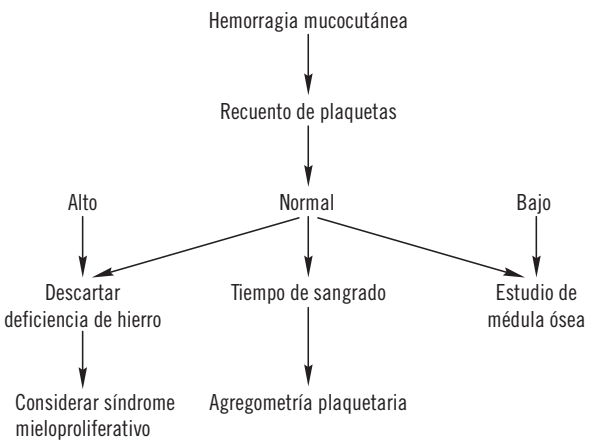


Figura 32-1. Valoración de la hemorragia mucocutánea.

Síndrome coagulopático

Indica un defecto en los factores plasmáticos de la coagulación, sea por deficiencia en la cantidad de proteína o por un defecto en la función de ésta. Se manifiesta clínicamente por hemorragia, sobre todo en cavidades. Es la cavidad articular la afectada más a menudo; sin embargo, no es raro que los enfermos tengan hemorragia en las cavidades craneal, torácica, abdominal u otra. La hemorragia mucocutánea es bastante rara en estos individuos 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 pueden acompañarse de prurito. Dado que se trata de una inflamación, los estudios de laboratorio, tanto los de detección como los especiales, son por definición 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, sea de defectos plaquetarios o de los factores de la coagulación. En un enfermo es posible que coincidan hemorragia en piel y mucosas y que tenga además hemorragia del tubo digestivo, vías urinarias u otros sitios. El ejemplo típico de este síndrome es la enfermedad hemorrágica que presentan los enfermos con cirrosis hepática, o 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 es consecuencia de un factor local de aquella que se explica por una enfermedad de la hemostasia y que habitualmente 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 posible afectación de varios sistemas de modo simultáneo. Las diferentes formas de hemorragia se presentan en el cuadro 32-1.

Cuadro 32-1. Manifestaciones de tipo hemorrágico

Hemoptisis	Petequias
Hematemesis	Epistaxis
Melena	Equimosis
Hematoquecia	Gingivorragia
Hematuria	Metrorragia
Miorragia	Hematomas
Hemorragia en cavidades Articular (hemartrosis) Torácica (hemotórax) Abdominal (hemoperitoneo)	Hemorragia provocada Por traumatismos leves Por venopunciones
	Tendencia a la hemorragia

Antecedentes personales

Lo primero que debe investigarse es si existe una enfermedad acompañante que ocasione el cuadro hemorrágico y después investigar si la intensidad de la hemorragia guarda relación con el momento evolutivo de la afección acompañante. Hay que establecer la existencia de otros antecedentes hemorrágicos similares al actual, lo que indica 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 administración de transfusiones previas, lo cual indicaría la intensidad de la hemorragia.

Antecedentes familiares

Hay que investigar si algún hermano o hermana padecen trastornos hemorrágicos similares. También deben identificarse enfermedades sufridas por los familiares (en busca de causas de fallecimiento vinculadas con trastornos hemorrágicos), por tíos y primos, que a menudo se olvidan.

Hábitos de vida

Es conveniente estudiar los hábitos de vida en relación con el trabajo y si hay contacto con tóxicos, pinturas o solventes. Asimismo, es necesario averiguar si el sujeto se halla bajo algún tratamiento médico o si consume algunos fármacos (anticonceptivos orales o anticoagulantes). También es preciso saber si existe contacto con sustancias o alguna forma de alergia.

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, en busca de equimosis y hematomas en la espalda, brazos, dedos, lóbulos de las orejas, abdomen y puntos no expuestos a traumatismos. La búsqueda de petequias se realiza provisto de una laminilla de vidrio que sirve para diferenciarla de las dilataciones vasculares o telangiectasias (una petequia no pierde color al presionarla y no es evanescente). Las lesiones deben palparse para detectar si se trata de máculas o pápulas (las petequias no se realzan en 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 disecccionan la mucosa bucal). Cuando no es claro en una mujer el origen de una hemorragia, es necesario valorar la realización de un tacto vaginal o rectal para observar los puntos donde hay restos hemorrágicos; sin embargo, si es posible debe evitarse este procedimiento por el riesgo de aumentar la hemorragia cerebral.

Localización de hematomas

Para identificar los hematomas debe tenerse presente que algunas veces las recolecciones líquidas se manifiestan a distancia en relación con el punto donde se ha producido un traumatismo; por ejemplo, las hemorragias del cuello se pueden presentar en la base de éste y algunas 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 reconocer 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 la presencia de hemorragia; no obstante, todos los procedimientos cruentos, así como la obtención de biopsias, la arteriografía o la propia flebotomía de un tronco venoso proximal se deben diferir por un alto riesgo de ocasionar 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 pruebas especiales. Con las primeras se puede conocer si el enfermo tiene o no una diátesis hemorrágica; con las segundas se identifica el sitio donde se localizan 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 efectúa en sangre total, su error (medido por el coeficiente de variación en manos expertas) es de 30%. La cuantificación electrónica de las plaquetas se realiza con contadores de partículas. A pesar de que se cuenta un número superior de plaquetas con el método electrónico, en comparación con los métodos manuales, este método de conteo es ciego y se refiere al volumen de los elementos analizados, de tal modo que, por ejemplo, las plaquetas gigantes no pueden identificarse por este método. La precisión de este método es mayor que la del método manual y, con los modernos contadores, el coeficiente de variación se aproxima a 11%. Las causas de trombocitopenia se resumen en el cuadro 32-2.

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 hística y calcio. En 10 a 12 s se produce un coágulo. El tiempo

Cuadro 32-2. Causas de la trombocitopenia

Mecanismo fisiopatológico	Ejemplo característico
Disminución de la producción	Anemia aplásica, leucemia, mieloptisis
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

transcurrido se compara con el que se obtiene en un "fondo 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 transforma al activarse al factor X en Xa, y la tromboplastina hística actúa como cofactor. Una vez que se ha activado el factor X, éste activa al factor II. El factor II activado o trombina en medio líquido se desprende de la capa de fosfolípidos y actúa sobre el fibrinógeno hasta convertirlo en fibrina y transformar la solución en un gel, el coágulo.

El tiempo de protrombina se halla 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 (<100 mg/100 ml) esté disminuida.
- Cuando alguno de los factores anteriores, a pesar de encontrarse en concentraciones normales, no funcione correctamente.
- Cuando alguna sustancia bloquea la acción de alguno o varios de estos factores, como sucede con los anticuerpos dirigidos a alguno de ellos (p. ej., antifactor 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 cimógeno de alto peso molecular como cofactor. El factor XI activa al factor IX, con el mismo cofactor. La activación de los factores XII y XI no requiere calcio ni 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 necesita. El factor X activado posteriormente activa al factor II, y el factor V activado actúa como cofactor (complejo protrombinasa). El factor II activado o trombina ejerce su acción sobre el fibrinógeno y lo convierte en fibrina, y la solución plasmática líquida se transforma 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 s). Este tiempo se compara con el tiempo obtenido con un control normal ("mezcla" de plasmas) y una diferencia superior a 10 s indica una alteración (cuadro 32-3).

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 los factores IX, VIII, X, V y II, aunque también los factores XI y XII y cofactores de las proteínas de contacto.
- Un mal funcionamiento de alguno o varios de estos factores, factores alterados que no pueden unirse a los fosfolípidos, puede alargar el tiempo de la tromboplastina parcial.

Cuadro 32-3. 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.
- La existencia de sustancias anticoagulantes, como la heparina, también pueden modificar los resultados de esta prueba de laboratorio.

Cuantificación del fibrinógeno

La cantidad de fibrinógeno puede medirse directamente al determinar el peso que en seco existe de esta sustancia en plasma, por otros métodos (nefelometría) o bien de manera indirecta al observar 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 las siguientes:

- 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 la degradación del fibrinógeno.
- En otras situaciones algunas sustancias 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

Es posible sospechar un defecto en las plaquetas (trombocitopenia), aunque la cifra de plaquetas se encuentra normal.

En este caso se estudia el funcionamiento de las plaquetas; para ello se dispone de varias pruebas.

Tiempo de sangrado

Es quizá el estudio más sencillo de realizar y 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 realiza una incisión horizontal en el antebrazo mediante una cuchilla que posee una longitud, grosor y penetración determinados. Se bloquea la circulación de retorno tras colocar el brazalete del esfigmomanómetro a una presión de 60 mmHg. La incisión se efectúa con un aparato estéril y desechable. Al llevar a cabo la incisión, se pone en marcha un cronómetro. Después se recoge la sangre en un papel filtro (Whatman 2) sin tocar los bordes de la herida, cada 30 s. Cuando no se manche más el papel filtro, se detiene el cronómetro. El tiempo de sangrado es el tiempo transcurrido. Por lo general es inferior a 6 minutos. Existe 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 del método de Ivy. Es importante mencionar que estos estudios se deben realizar por duplicado, debido a la falta de estandarización de los métodos.

Agregación plaquetaria

Se utiliza para detectar alteraciones del funcionamiento de las plaquetas. Las plaquetas 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, colágena, ADP, epinefrina, análogo de tromboxano, ristocetina), se provoca la agregación de las plaquetas y se crean grumos plaquetarios que hacen posible 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 realiza una mezcla del plasma del enfermo con una mezcla de plasmas normales. Esta mezcla se obtiene a una concentración de vol:vol, es decir, 1 a 1. Después de un breve periodo de incubación a 37°C, se repite la prueba que había sido anormal. La continuación del tiempo de coagulación prolongado indica 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 detecta el factor deficiente y para ello se cuantifica la concentración de los factores, sin perder de vista que:

- Si el tiempo de protrombina está prolongado, los factores que pueden 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 ambos están 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 al comparar 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 solicita cuando haya una diátesis hemorrágica notable, por lo general tardía o retardada, y que las pruebas de detección sean normales.

BIBLIOGRAFÍA

Greaves M, Preston FE. Approach to the bleeding patient. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;783-793.

Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates L, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2006;379-440.

Rodgers GM. Acquired coagulation disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;1669-1712.

Rodgers GM. Diagnostic approach to the bleeding disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;1511-1528.

Selighson U, Coller BS. Classification. Clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1471-1477.

Capítulo 33

Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios

Luis Javier Marfil Rivera

Las alteraciones de la hemostasia pueden clasificarse según sea la fase de la hemostasia que afectan; en consecuencia, existen enfermedades de las fases vascular, plaquetaria y plasmática y de la fibrinólisis.

ENFERMEDADES VASCULARES

Las enfermedades de los vasos sanguíneos comprenden una extensa gama de alteraciones que pueden ser localizadas o generalizadas, heredadas o adquiridas. Es posible que produzcan hemorragia y trombosis. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de tales problemas depende en particular de la revisión cuidadosa de los antecedentes personales, sobre todo los antecedentes familiares y un examen físico completo con énfasis en la revisión de las mucosas y la piel. En ocasiones es necesario solicitar algunos estudios especiales, como venografías, arteriografías y endoscopias, para visualizar algunas de las regiones vasculares poco asequibles (cuadro 33-1).

Las pruebas diagnósticas de laboratorio de estas enfermedades son deficientes y con frecuencia normales; sin embargo, dado que muchos de los individuos con enfermedades hemorrágicas son enviados al laboratorio para su estudio, es necesario conocer las características clínicas de cada padecimiento. De los estudios de laboratorio entre los cuales los padecimientos vasculares pueden ser anormales figuran la prueba del torniquete, la prueba de la tolerancia al ácido acetilsalicílico cuando se realiza tiempo de hemorragia y la demostración de un recuento plaquetario normal al igual que su función.

Existen múltiples alteraciones de los vasos secundarias a otros trastornos que predisponen fácilmente a la hemorragia. En casi todos los casos, la enfermedad causante 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 anomalías, estos padecimientos pueden ser de origen congénito o adquirido.

Cuadro 33-1. Clasificación de las enfermedades vasculares

Defectos de la estructura (sobre todo hereditarias)
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (otras angiodisplasias)
Displasias del tejido conjuntivo
Púrpura vascular
Defectos de la fuerza, permeabilidad y superficie (adquiridas)
"Hemorragia fácil"
Fragilidad vascular
Púrpura senil
Por elevación de la presión intracapilar
Alérgica (Henoch-Schönlein)
Secundarias a fármacos
Por enfermedades generalizadas
Psicógenas

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Es la enfermedad hemorrágica vascular más frecuente. Se transmite de manera autosómica dominante; de ahí que los antecedentes familiares en ambos géneros sean positivos.

Se trata de una alteración congénita de la composición de la estructura de la pared de los vasos sanguíneos, con producción de pequeños microaneurismas. Se piensa que la causa de estas lesiones es una pérdida de las fibras elásticas de la pared vascular. Se han identificado mutaciones en dos genes en diferentes familias con THH. Una se halla en el cromosoma 9, el gen que codifica la síntesis de la endoglina (ENG), y otra en el cromosoma 12, en el gen que codifica el receptor de activina A. La función de ambas proteínas es esencial para una angiogénesis normal. Al romperse, se produce una hemorragia de difícil control, dado que no existe la vasoconstricción refleja.

La hemorragia ocurre en las telangiectasias que son malformaciones vasculares de pequeños vasos de la piel y 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 notorias durante la niñez y tienden a aumentar durante la vida adulta tanto en tamaño como en número. Por lo general, la hemorragia inicia en la segunda o tercera década de la vida y los síntomas más comunes son epistaxis y hemorragia del tubo digestivo, alto y bajo; la hemorragia crónica puede dar lugar a una anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica).

El origen de la hemorragia es fácilmente detectable, cuando se produce por una lesión externa, pero en el caso de que la anomalía no pueda observarse con facilidad, como sucede cuando está situada en la vejiga, sólo produce hematuria que podría ser causa de anemia poshemorrágica o 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 establece con las telangiectasias (arañas) vasculares, que se caracterizan por la existencia de una arteriola, que estrangula a un grupo de vénulas y las dilata, lo que en conjunto semeja el aspecto de una lesión papular roja. Debe diferenciarse 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 la edad adulta, a diferencia de las lesiones de la telangiectasia hemorrágica hereditaria que aparecen en la juventud. En ocasiones, las arañas vasculares acompañan a las 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 se requiere a menudo tratamiento con hierro oral. En raras ocasiones se necesitan maniobras quirúrgicas, electrocoagulación, o ambas, para las lesiones recurrentes. La intervención quirúrgica 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 leucocitarios que se acompañan de extravasación de sangre y fenómenos inflamatorios. Se produce una pápula de tamaño pequeño (petequia palpable) no dolorosa. Esta enfermedad integra el grupo de las vasculitis. Es de origen idiopático o, con alguna frecuencia, aparece después de una infección respiratoria de vías altas o una hepatitis o posterior a la ingesta de algún fármaco. Las lesiones pueden afectar la piel, aunque también 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, las más de las veces 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 ni pruriginosas, pueden confluir y semejar 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 lesiones cutáneas, existe la posibilidad de afectación del tubo digestivo, con producción de una diarrea sanguinolenta acompañada de cólicos.

La alteración 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 afectación renal por la aparición de hematuria y albuminuria. También se reconoce un cuadro de artritis migratoria con lesión 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 incluye prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante un mínimo de tres a cuatro semanas; luego se reduce la dosis con lentitud durante una semana más. En este periodo cede el cuadro; si surge otro brote, se trata 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 anomalía. Sólo tiene mal pronóstico cuando se acompaña de afectación 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 plaquetarios; estos últimos se deben a una disminución de la cifra de plaquetas o un mal funcionamiento de éstas.

La trombocitopenia puede deberse a la menor producción de plaquetas, una producción de plaquetas defectuosa, una destrucción acelerada o una distribución incorrecta entre el bazo y la circulación sanguínea. Como sucede con las anteriores enfermedades, la trombocitopenia puede ser secundaria a alteraciones congénitas o enfermedades adquiridas; estas últimas son las más frecuentes. Puede ser secundaria a algún proceso conocido o 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 las plaquetas no se agregan correctamente, no se adhieren o no liberan su contenido. Estos trastornos pueden ser congénitos o adquiridos; los más frecuentes son los secundarios a ingestión 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 mal funcionamiento de la proteína que adhiere las plaquetas al subendotelio. Esta proteína (factor de von Willebrand) tiene la propiedad de transportar las moléculas del factor VIII hacia su lugar de acción; la deficiencia del factor de von Willebrand, sea en calidad o cantidad, puede producir un cuadro similar a la hemofilia, es decir, el paciente se presenta con un cuadro clínico sobreañadido de trastorno de la coagulación.

Alteraciones cuantitativas

Trombocitopenia

Se considera trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a 150 000 plaquetas/mm^3, o bien un recuento inferior a 150 000 plaquetas/mm^3 en un enfermo que previamente tenía una cifra superior a 200 000 plaquetas/mm^3.

La trombocitopenia es moderada si la cifra de plaquetas se halla entre 50 000 y 100 000 plaquetas/mm^3, notoria o considerable cuando se encuentra entre 20 000 y 50 000 plaquetas/mm^3 y grave o profunda si es inferior a 20 000 plaquetas/mm^3. Esta clasificación se realiza sobre la base del riesgo de que la propia plaquetopenia pueda provocar una hemorragia espontánea; por consiguiente, 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 añade otra anomalía de la coagulación plasmática.

Los síntomas guardan relación con la cifra de plaquetas, de tal manera que a medida que su número disminuye, son más frecuentes los fenómenos hemorrágicos como las petequias que aparecen en la piel de las zonas declives, al parecer efecto de la incapacidad del sistema primario de la coagulación de contrarrestar las elevaciones de presión de la microcirculación en zonas concretas y mal caracterizadas de este sistema. Las petequias no causan dolor ni producen ardor; son rojizas y al ejercer presión sobre ellas con una laminilla no palidecen. Desaparecen al cabo de varios días. Estas lesiones se pueden observar en las mucosas, aunque en este caso se identifica 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 notorio en algún órgano. Se ha propuesto 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 33-2). En esta ocasión sólo se describen las enfermedades más frecuentes.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

La trombocitopenia inmune aguda o posinfecciosa se caracteriza por la aparición, sobre todo en niños, de un cuadro purpúrico, diseminado por el organismo, más evidente 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 de detección de coagulación se registra una cifra de plaquetas profundamente disminuida, con un tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial normales. En exámenes complementarios se identifican anticuerpos antiplaquetarios en el suero de estos enfermos, y sus plaquetas están recubiertas de una mayor cantidad de inmunoglobulinas. Algunas veces, la infección precedente puede no reconocerse. Ello ha suscitado una gran confusión, ya que algunos autores le denominan PTI aguda o del niño, tras considerar 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, con disminución progresiva de la dosis en la cuarta semana; también pueden administrarse inmunoglobulinas

Cuadro 33-2. Clasificación de las enfermedades plaquetarias

Alteraciones cuantitativas
Trombocitosis
Autónoma Trombocitosis esencial Policitemia vera Leucemia granulocítica crónica Metaplasia mieloide Mielofibrosis idiopática
Reactiva Enfermedad inflamatoria aguda y crónica Hemorragia aguda Enfermedades malignas Ejercicio Deficiencia de hierro Posesplenectomía
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

por vía intravenosa a dosis altas. Esta trombocitopenia se resuelve antes de un mes en más de 80% de los enfermos, aun sin tratamiento; después es posible que no recurra jamás o bien que haya varias recidivas en los primeros seis meses. Si la trombocitopenia persiste más de seis meses o hay recidivas pasado ese lapso, es probable que se trate del primer brote de una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Púrpura trombocitopénica idiopática

Ahora conocida como trombocitopenia inmune primaria, es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas que ocasionan una destrucción acelerada de ellas en el sistema reticuloendotelial. Es un padecimiento crónico, más frecuente de adultos jóvenes y niños, aunque puede verse en ancianos. Por lo regular aparece de dos formas.

Aparición aguda. El enfermo, sin ninguna otra enfermedad acompañante ni alteración previa, advierte la súbita aparición de un cuadro hemorrágico caracterizado por púrpura petequial y equimosis espontáneas, hematomas al mínimo traumatismo, gingivorragia, y metrorragia en la mujer. 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 la considera 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 inocua o la realización de un análisis en otras circunstancias, se identifique 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 reconoce trombocitopenia, sin anemia o, si ésta existe, es circunstancial y ocasionada por otras causas (ferropenia en mujeres). Esta trombocitopenia se había detectado muchas veces años atrás sin concederle importancia y al observarse una cifra inferior a 100 000 plaquetas/mm^3 se acudía 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 los 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 reconoce un aumento del secuestro de las plaquetas por el bazo.

La causa de la púrpura trombocitopénica idiopática se desconoce; por ello se le denomina idiopática, si bien hay consenso acerca de un origen inmune (también por esa razón se le conoce como púrpura trombocitopénica inmunológica). Donde no existe acuerdo es el modo en que se produce la alteración. Algunos autores creen que es secundaria a disregulación del sistema de idiotipos-antiidiotipos que controla 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 incremento de megacariocitos, sin alteraciones morfológicas. También se puede identificar una elevación moderada de linfocitos.

Desde el punto de vista del laboratorio, los hallazgos característicos en la PTI son:

- Recuento plaquetario bajo.
- Tiempo de hemorragia prolongado.
- Retracción del coágulo anormal y 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 síntomas. 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 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 los síntomas. Puede suceder que cesen éstos, pero la cifra de plaquetas permanezca por debajo de 20 000 plaquetas/mm^3. 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 dependientes de corticoesteroides). Cuando el individuo está asintomático con una cifra de plaquetas superior a 40 000/mm^3, 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 dependiente de corticoesteroides durante más de dos años, debe intentarse otra modalidad terapéutica.

Danazol. El danazol es un esteroide sintético derivado de la etisterona. Cuando se administra a dosis terapéuticas, se ha demostrado que inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ya que bloquea la acción de la FSH/LH. Además, se ha encontrado que induce una reducción de 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 a seis meses, se han hallado resultados aceptables en los enfermos con PTI.

Esplenectomía. Cuando se practica este procedimiento en un enfermo con PTI, que muestra 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 de 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 duran sólo unos minutos y se ha señalado que el simple hecho de pinzar la arteria esplénica provoca una cesación de la hemorragia.

Hasta 20% de los enfermos esplenectomizados y 10% de los individuos bajo tratamiento con prednisona persisten con los síntomas. En el primer caso, si hay síntomas, deben tratarse los brotes hemorrágicos con prednisona a la dosis habitual; es posible que se interrumpa de manera definitiva la hemorragia o que estos enfermos se vuelvan dependientes de corticoesteroides 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 trombocitopatías. Hay formas congénitas y formas adquiridas.

Trombocitopatía congénita

Síndrome de Bernard-Soulier. Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, en la cual 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 glucoproteína 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 enfermedad de Glanzman, es un defecto de la agregación plaquetaria. Se hereda de manera autosómica recesiva y la consanguinidad es un dato más o menos constante en los antecedentes familiares. En clínica 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 glucoproteínas IIb y IIIa de la membrana plaquetaria que están ausentes. Estas glucoproteínas son las encargadas de la expresión de los antígenos plaquetarios y los receptores para el fibrinógeno, lo cual podría explicar la alteración de la retracción del coágulo y la ausencia de la agregación inducida por todos los agentes agregantes.

El diagnóstico de laboratorio resulta más o menos fácil, dado que la falta de agregación con ADP y trombina es prácticamente única en esta enfermedad; existen además alteraciones en el tiempo de hemorragia 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 hemorragia prolongado.
- Prueba del torniquete normal o prolongada.
- Retracción del coágulo anormal.
- Ausencia de la agregación con ADP, colágena, epinefrina, trombina y una agregación escasa o imagen de disagregación con ristocetina.
- Disponibilidad del factor 3 plaquetario disminuida.
- TP y TTP normales.

En el cuadro 33-3 se refieren algunas características de las enfermedades plaquetarias.

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 de von Willebrand o éste es defectuoso. En cualquier caso, las plaquetas no se adhieren a la colágena del subendotelio y se produce un cuadro hemorrágico, típico de la alteración de la hemostasia primaria, pero dado que el factor de von Willebrand transporta las moléculas de factor VIII, su ausencia o alteración provocan un cuadro de deficiencia de factor VIII, una hemofilia A, que puede variar de moderada a grave, según sea el grado de alteración del factor de 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 se halla en cambio continuo y para ella se utiliza el análisis de la estructura multimérica del factor de von Willebrand en el plasma y las plaquetas. La utilidad de conocer la clasificación de las variantes de la enfermedad de von Willebrand está condicionada por la utilización del DDAVP.

La molécula del factor de von Willebrand es un multímero, que forma una de las moléculas más grandes conocidas. Este multímero está integrado por subunidades y el número de unidades es variable de molécula a molécula; por lo tanto, existen multímeros de alto peso molecular debido a que poseen muchas subunidades, y otros de bajo peso, por las escasas moléculas que llevan. Hay algunos tipos de la enfermedad de von Willebrand caracterizados por una mala distribución de estos multímeros (cuadro 33-4).

La enfermedad de von Willebrand se sospecha cuando coexiste una imagen clínica típica de las plaquetas con trastornos característicos de un síndrome coagulopático; en consecuencia, ante un antecedente familiar positivo para hemorragia se presentan datos clínicos de hemorragia de membranas (epistaxis, hemorragia gastrointestinal, menorragia) o hemorragia posquirúrgica o posparto (cuadro 33-5).

El diagnóstico biológico de la enfermedad de von Willebrand se establece mediante la determinación en el plasma del factor de von Willebrand antigénico, el factor VIII coagulativo (VIII:C), la actividad del factor de von Willebrand (actividad del cofactor de la ristocetina: se mide al confrontar el plasma enfermo con las plaquetas normales y añadir ristocetina), RIPA (agregación plaquetaria inducida por la ristocetina: se confrontan el plasma y las plaquetas del enfermo con ristocetina) y la identificación de la estructura multimérica.

Desde el punto de vista del laboratorio, los hallazgos más constantes son:

- Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria normales.
- Tiempo de hemorragia prolongado.
- TTP prolongado, TP normal.

Cuadro 33-3. Enfermedades de las plaquetas

Localización del defecto plaquetario	Enfermedad	Herencia	Defecto molecular
	Trombastenia	Autosómica dominante	Glucoproteína IIb/IIIa
	Bernard-Soulier	Autosómica recesiva	Glucoproteína Ib
	Factor de 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		Glucoproteína Ib
	Uremia	Isoinmunización, autoinmunización, o aloinmunización	Glucoproteína IIb/IIIa

Cuadro 33-4. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand

Tipo I: déficit cuantitativo del factor de von Willebrand IA: multímeros plasmáticos presentes en composición normal, pero disminuidos en cantidad. Actividad del cofactor normal o baja IB: disminución relativa de multímeros plasmáticos grandes, con actividad de 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 de von Willebrand IIA: ausencia de multímeros grandes en plasma y plaquetas IIA-1: cantidades normales del factor de von Willebrand antigénico IIA-2: disminución del factor de von Willebrand antigénico IIA-3: disminución del factor de von Willebrand sólo en el plasma IIB: ausencia de multímeros grandes en plasma, pero presentes en las plaquetas. Hiperrespuesta plaquetaria a la ristocetina IIC, D, E: una anomalía estructural única de multímeros individuales
Tipo III: forma grave, con niveles del factor de von Willebrand de 1% y VIII de 2 a 10%. Todos los multímeros están ausentes
Tipo plaquetario: biología similar al tipo IIb, sólo que existe una agregación plaquetaria al crioprecipitado

Cuadro 33-5. Fármacos relacionados con la disfunción plaquetaria

A. Antiinflamatorios
Ácido acetilsalicílico
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno, derivados del ácido propiónico)
B. Corticoesteroides
Inhibidores de la fosfodiesterasa Metilxantinas (aminofilina) Dipiridamol
C. Antibióticos y antiplaquetarios inhibidores de la fosfodiesterasa
Penicilina y derivados Cloroquina **Antipsicóticos** Fenotiazina
D. Bloqueadores simpáticos mixtos
Bloqueadores α
Bloqueadores β
Diversos Etanol Heparina

- Retracción del coágulo normal.
- Agregación plaquetaria normal con todos los reactivos, excepto la ristocetina.
- Factor 3 plaquetario normal.
- Anormalidades variables en la actividad relacionada con el factor VIII.

Trombocitopatía adquirida

Hay enfermedades que producen por sí mismas trombocitopatía, al recubrirse las plaquetas con moléculas anormales (como sucede con la uremia) o hepatopatías, en las que 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 ingestión de ácido acetilsalicílico que inhibe por acetilación de manera irreversible las enzimas de la vía del ácido araquidónico, en particular la ciclooxigenasa, de tal modo que se altera el funcionamiento plaquetario.

BIBLIOGRAFÍA

Coller BS, French DL, Rao K. Hereditary qualitative platelet disorders. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;1933-1970.

Laffan MA, Manning RA. Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2006;379-440.

Lee PH, Gallo RL. The vascular purpuras. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1857-1866.

Parker SL. Qualitative disorders of platelet function. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;573-1589.

Rao AK. Acquired qualitative platelet defects. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;905-920.

Rao AK. Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann thromboastenia, Bernard Soulier syndrome, and other disorders. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th 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, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;573-1589.

Capítulo 34

Enfermedades hemorrágicas por defectos de la fase plasmática y la fibrinólisis

Luis Javier Marfil Rivera

ENFERMEDADES POR DEFECTOS DE 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 sea la magnitud de la afectación, pueden aparecer en la infancia, la adolescencia o incluso 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 pueden alterar también 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 ocurrir en la cantidad de proteína circulante o la función de ésta; pueden ser hereditarias o adquiridas, de un solo factor o múltiples.

Hemofilia

Definición

A la deficiencia de factor VIII se la denomina hemofilia A, en tanto que a la de factor IX se la conoce como hemofilia B. Hay similitudes entre ambos tipos de hemofilia; 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 sintetizan en el mismo lugar, el hepatocito; tienen semividas 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 varía de acuerdo con la concentración plasmática del factor deficiente; se define una hemofilia como grave cuando la concentración de este factor es inferior a 1%, moderada cuando se halla entre 1 y 5%, y leve cuando tal concentración es de 5 a 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 es 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 inadvertido (p. ej., despojarse de una camiseta por la cabeza puede ocasionar 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 secundaria a la elevada frecuencia de hemorragia.

Los pacientes con hemofilia grave presentan hemorragia espontánea de repetición; las grandes articulaciones, como el codo, la rodilla, la cadera y los tobillos, son los más afectados, aunque los enfermos pueden tener hemorragia digestiva y hematuria graves. En los individuos con hemofilia moderada y leve, la hemorragia no es casi nunca espontánea y los sangrados se presentan después de traumatismos leves o extracciones dentales.

Según sea la localización de la hemorragia, puede distinguirse en:

A. Externa

- Cutáneas: son poco graves.
- Mucosas: su gravedad depende de la magnitud y se diferencia de las siguientes:
  - 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 provoca más hematuria por las lesiones en la pared mucosa.

B. Interna

- Subcutáneas: aparecen a distancia de donde ha existido la lesión.
- Hematomas musculares: son muy dolorosos y pueden producir compresión de vasos o confundirse con otros procesos; por tanto, 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

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, lo cual 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 factor VIII y plasma normal adsorbido cuando es deficiencia de factor 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 su localización. Es curioso observar que el dolor que acompaña a las hemartrosis cede al desaparecer la hemorragia.

El pronóstico a largo plazo de la hemofilia guarda relación con la frecuencia de accidentes hemorrágicos que se producen, lo que produce sus secuelas 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:

1. **Tipo de hemofilia.** El factor a reponer depende del tipo de hemofilia, A o B (factor VIII en el primer caso o IX en el segundo).
2. **Semivida 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 deficiente, cada 12 h en la hemofilia A y cada 24 h en la B.
3. **Gravedad de la hemofilia.** La cantidad de factor que se administra depende de la concentración previa de los factores VIII o IX que posee el enfermo.
4. **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 kilogramo de peso, aumenta en 2% su actividad, mientras 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 por dosis. En consecuencia, en caso de infundir plasma, para un enfermo de 70 kg de peso se necesitarían 3 500 unidades (50 U × 70 kg), es decir, 3 500 ml de plasma normal (3.5 L de plasma), y como la semivida del factor VIII es de 12 h deben administrarse

cada 12 h, algo imposible de realizar. Por ello se utilizan concentrados de factor VIII.

5. **Procoagulantes.** En ocasiones es posible tratar las hemorragias superficiales o fácilmente cuantificables 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, y algunas veces 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

Dam descubrió en 1936 la vitamina K 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 de hojas verdes y en los aceites vegetales.

La vitamina K procede de los alimentos ingeridos o bien pueden producirla las bacterias del intestino. Para su absorción se necesita una mucosa gástrica en perfectas condiciones y la presencia de sales biliares (liposoluble). Una vez absorbida llega al hígado a través de la porta donde se convierte en el hepatocito 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 (gammacarboxilación), lo cual hace posible de esta manera su fijación a 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 es 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 X.

Causas de la deficiencia de vitamina K (cuadro 34-1)

1. **Provocadas.** En la actualidad, la causa más frecuente de hipovitaminosis K es la administración de fármacos con actividad anticoagulante (cumarínicos), que se asemejan a la vitamina K y compiten con ella en su absorción, pero en el hígado son incapaces de convertir las moléculas de la coagulación en su forma activa.

Cuadro 34-1. Causas de la 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.

2. **Hepatopatía.** Es posible 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 gammacarboxilación, 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 sugiere una falta de producción de los factores.
3. **Falta de aporte.** La deficiencia de tipo nutricional es rara; sin embargo, hoy 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 necesaria.
4. **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.

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 (operaciones, punciones, etc.).

Mediante pruebas de laboratorio se manifiesta por:

- Morfología y recuento plaquetario normales.
- Tiempo de hemorragia normal.
- TTP prolongado que se corrige con plasma adsorbido normal.
- TP prolongado que se corrige con suero normal envejecido.
- Los estudios para los factores II, VII, IX y X son diagnósticos.

Tratamiento de la deficiencia de vitamina K

Depende de la presencia o no de hemorragia, el lugar donde se produzca y la sospecha de 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 al administrar plasma fresco; la corrección es inmediata. Cuando la hemorragia es leve o no afecta órganos vitales, puede administrarse vitamina K intravenosa (formas hidrosoluble o emulsionada en perfusión lenta), con resolución casi completa del trastorno en las siguientes 6 h. Si hay deficiencia notable 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, pueden administrarse 1 o 2 mg de vitamina K.

Otras anomalías

1. **Enfermedades hepáticas.** En el enfermo que tiene una hepatopatía, sea crónica o aguda, se pueden presentar fenómenos hemorrágicos por diversos mecanismos que abarcan casi todas las fases de la hemostasia.
2. **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 ve disminuida; también se ha comentado la posibilidad de producir factores dependientes de vitamina K defectuosos o disminuidos en cantidad.
3. **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 como a autoanticuerpos, como sucede en la hepatitis crónica activa.
4. **Alteraciones del funcionamiento de las plaquetas.** En las hepatopatías existen en circulación fragmentos del fibrinógeno que poseen capacidad procoagulante y de adherencia a la superficie plaquetaria, pero son incapaces de adherirse entre sí, lo que impide la agregación plaquetaria.
5. **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 es disfuncional, esta depuración no se realiza y los factores de la fibrinólisis tienen una semivida más larga y pueden generar un consumo acelerado del fibrinógeno y contribuir con la hemorragia.
6. **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 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.

Nomenclatura

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 34-2)

Puesto que la CID es una alteración siempre secundaria, existe una gran variedad de alteraciones capaces de desencadenar la serie de mecanismos anormales. Estas alteraciones se agrupan según sea la forma en que activan al mecanismo hemostático.

1. **Infecciones.** Las más frecuentes son las causadas por los gérmenes gramnegativos, en especial los de origen intestinal (*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, etc.); en general, abarcan más de 70% de los casos.
2. **Accidentes obstétricos.** Todos ellos están incluidos: placenta previa, feto muerto retenido, desprendimiento prematuro de placenta, embolia de líquido amniótico.
3. **Cáncer.** Prácticamente cualquier tipo de cáncer es capaz de generar una CID; sin embargo, los más comunes son los del tubo digestivo; las leucemias, en especial la leucemia promielocítica aguda y la que tiene un componente monocítico; algunos tumores del sistema nervioso central; y el cáncer diseminado.
4. **Otros.** En este grupo se incluyen diversas situaciones anormales, como desequilibrio acidobásico, síndrome de aplastamiento, mordedura de serpientes e insectos, quemaduras, hemólisis graves, destrucción plaquetaria aumentada, etcétera.

Fisiopatología

El inicio de la CID se puede desencadenar mediante tres diferentes mecanismos, según sea el sitio del mecanismo hemostático (cuadro 34-3).

Cuadro 34-2. Etiología de la coagulación intravascular diseminada

Lesiones tisulares
Traumatismo: aplastamiento, lesión cerebral
Lesiones térmicas: quemaduras, congelaciones
Asfixia-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)

Cuadro 34-3. 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

1. **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 los complejos antígeno-anticuerpo lesionan el endotelio vascular y desencadenan de esta forma la coagulación. En este mismo mecanismo se incluyen el desequilibrio acidobásico, el estado de choque y otros.
2. **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 grave.
3. **Activación del factor II (protrombina).** Los venenos de serpientes, en particular las de cascabel; las picaduras de insectos; la hemólisis grave intravascular; y en general cualquier situación anormal en la que haya un incremento marcado de 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, de tal modo que produce 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. 34-1).

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.

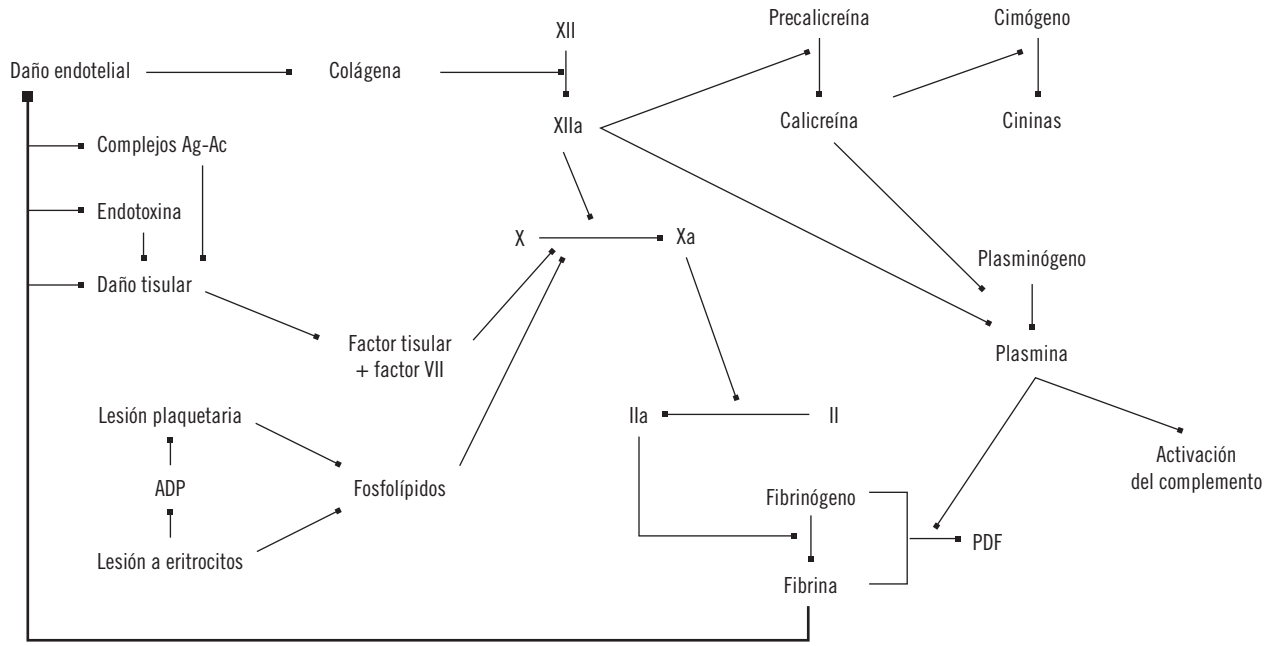


Figura 34-1. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

En suma, 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, en cuyo caso debe tener dos o más sitios y ocurrir de manera simultánea, es decir, un paciente puede sangrar 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; no obstante, se pueden agregar las hemorragias de cavidades a la hemorragia cutánea. Algunas veces sólo se manifiesta por tendencia hemorrágica, es decir, por los sitios de venopunción, al aplicar el manguillo del esfigmomanómetro o torniquetes para la toma de exámenes de laboratorio.

Además de la hemorragia se presentan los signos y síntomas de la enfermedad desencadenante y pueden encontrarse signos de choque, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas y dificultad respiratoria con insuficiencia.

El curso de la enfermedad tiene un curso rápido y el desenlace es casi letal en un plazo muy corto. La causa más frecuente de muerte es hemorragia en órganos vitales, como el cerebro, los pulmones y otros, junto con los signos clínicos de una insuficiencia multiorgánica de inicio súbito.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta grave enfermedad se sustenta en parámetros clínicos y de laboratorio.

1. **Parámetros clínicos.** El paciente debe, por necesidad, tener una enfermedad subyacente capaz de desencadenar la CID; no se reconoce hasta la fecha la CID primaria. Junto con la enfermedad subyacente, ha de presentar un cuadro clínico indicativo de CID, es decir, hemorragia anormal por dos o más sitios de manera simultánea, signos clínicos de disfunción multiorgánica (insuficiencia renal, respiratoria, neurológica, cardiaca, etc.) y estado de choque (casi siempre).
2. **Parámetros de laboratorio.** Estos parámetros se derivan del mecanismo fisiopatológico en el cual hay consumo de factores, trombosis y fibrinólisis. Se han dividido en criterios mayores y menores (cuadro 34-4):

Criterios mayores: tiempo de protrombina, tromboplastina parcial, ambos anormales, trombocitopenia e hipofibrinogenemia.

Criterios menores: tiempo de trombina prolongado, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina y lisis de euglobulinas anormal o incremento del dímero D.

Se requieren tres de los criterios mayores o dos de los mayores más dos de los criterios menores para establecer el diagnóstico de CID.

Cuadro 34-4. 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 la 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, agotamiento 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:

1. **Identificar y erradicar en la medida de lo posible la enfermedad subyacente.** Mientras esto no se logre, el control definitivo de la CID no se alcanza.
2. **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 de 75% de los casos existe un consumo de antitrombina III y ésta es el cofactor de la heparina, de tal suerte que al no haber suficientes cantidades de AT-III la heparina no funciona. Esto plantea además una disyuntiva que sería la utilización de anticoagulantes generales en un paciente que sangra de manera activa y abundante.

   Aquellos que están en contra del uso de este tipo de sustancias sostienen que la simple reposición de los factores que se consumen en la CID es suficiente para controlar la enfermedad y sólo en ciertas situaciones especiales, como el caso del paciente que tiene leucemia aguda mieloblástica (LAM-M3) o algún otro tipo de cáncer y que va a ser sometido a quimioterapia, estaría justificada la heparina de manera profiláctica, dado que 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.
3. **Reposición de los factores de coagulación.** En la fisiopatología de la CID está 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; éstas son 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 cuando menos dos veces al día.
4. **Inhibir la fibrinólisis.** A este respecto, se ha considerado que dado que uno de los principales mecanismos anormales en la CID es la fibrinólisis, es conveniente inhibirla con sustancias antifibrinolíticas; sin embargo, la evidencia disponible muestra que la mortalidad es mayor en aquellos pacientes que recibieron estas sustancias, en comparación con los que sólo se sometieron a terapia de restitución de factores. Por tal 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 primordial importancia para seleccionar una respuesta terapéutica. Además del tratamiento específico de la enfermedad causante, el tratamiento de la CID se basa por una parte en anticoagulantes (heparina) para interrumpir la coagulación intravascular y la integración transfusional 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 complican con frecuencia el curso del síndrome de desfibrinización.

El éxito terapéutico depende de una intervención oportuna junto con medidas adecuadas para cada caso individual.

En general, se presupone que la supervivencia de los enfermos con CID depende de la enfermedad causal; sin embargo, casi 75 a 80% de los enfermos con CID por problemas de tipo ginecológico tiene una evolución favorable, según sea la causa de la CID. Por otro lado, en los que presentan CID vinculada con sepsis o infecciones generalizadas, la morta-

Cuadro 34-5. Factores pronósticos de la coagulación intravascular diseminada

Factor	Parámetro
Hipotensión	
Acidemia	pH <7.18
Hipotermia	Temperatura <34ºC
Transfusión masiva	>10 unidades de concentrado celular o plasma fresco congelado o plaquetas
Coagulopatía	TP >16 s o TTP >50 s

lidad alcanza 80%. Se han encontrado algunos factores de riesgo que pudieran afectar el pronóstico de los enfermos con CID, entre ellos la presión arterial, el pH, la temperatura y otros (cuadro 34-5).

ALTERACIONES DE LA FIBRINÓLISIS

Las enfermedades relacionadas con 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 de la complicación de la terapia trombolítica; por otro lado, hay algunas enfermedades que, sin el uso de la 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, en particular estreptocinasa y urocinasa. De manera característica, la administración de estas sustancias se acompaña de una fibrinólisis sistemática identificada por los estudios de laboratorio; sin embargo, las manifestaciones hemorrágicas sólo aparecen cuando hay un factor vinculado como escaras, punciones, etc.; cuando se presenta la hemorragia, casi siempre es grave.

Mediante técnicas de laboratorio se puede determinar por qué las pruebas que valoran esta fase se encuentran anormales: lisis de euglobulinas, disminución de la antiplasmina α_2, reducción de la microglobulina α_2, gelación de la protamina positiva y aumento de los productos de la degradación del fibrinógeno y la fibrina.

Fibrinólisis primaria

Se la conoce 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 los que se presenta una enfermedad que cursa con fibrinólisis sin signos de alteraciones en otras fases de la coagulación. Por lo general, los padecimientos relacionados 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 los activadores del plasminógeno en circulación, con los 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: aprotinina), 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

Se observa en las enfermedades hepáticas (por reducción de la síntesis), amiloidosis (absorción de la antiplasmina α_2 sobre la fibrina) y trastornos hereditarios (raros) de antiplasmina α_2 y PAI (inhibidor del activador tipo hístico del plasminógeno), además de la reducción de la depuración hepática de la plasmina o los activadores del plasminógeno, trasplante hepático y 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 evidente 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, puede descartarse este diagnóstico. No así lo contrario. En la actualidad, hay pruebas de ELISA que permiten determinar los complejos plasmina-antiplasmina α_2 y detectar la fibrinólisis primaria. También la dosificación del fibrinógeno permite detectar la fibrinólisis primaria; por lo tanto, una rápida caída es indicativa de esta alteración; la existencia de un valor moderadamente alto del 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 Bβ1-42 (elevado en la fibrinogenólisis), Bβ15-42 (aumentado en la CID) y el fragmento E.

Tratamiento

Sólo se instituye si la hemorragia es considerable y la fibrinólisis es aguda. Deben administrarse productos sanguíneos (plasma fresco que posee la antiplasmina α_2 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 necesita el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico.

Fibrinólisis secundaria

La forma más frecuente de presentación es la relacionada con 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 puede inhibir la antiplasmina α_2 y destruye, además de la fibrina que se ha depositado en la microcirculación, al fibrinógeno que se halla en la circulación.

Los pacientes desarrollan hemorragia grave diseminada y profusa y las pruebas de CID reconocen una disminución del plasminógeno y la antiplasmina α_2 y un aumento de los complejos plasmina-antiplasmina α_2. 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 antiplasmina α_2

Es un padecimiento raro y se ha descrito sólo en dos familias. Al parecer 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

Friedman KD, Rodgers GM. Inherited coagulation disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1619-1667.

Kane WH. Factor VIII and hemophilia A. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;135-156.

Laffan MA, Manning RA. Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BI, Bates L, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2006;379-440.

Neerman-Arbez M, Moerloose P. Hereditary abnormalities of fibrinogen. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2051-2068.

Roberts HR, Key NS, Escobar M. Hemophilia A and hemophilia B. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT (eds.). Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2009-2030.

Rodgers GM. Acquired coagulation disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;1669-1712.

Selighson U, Zivellin A, Salomon O. 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. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2031-2050.

Capítulo 35

Estado hipercoagulable. Trombofilia

Luis Javier Marfil Rivera

DEFINICIÓN DEL ESTADO HIPERCOAGULABLE

Con este término se definen las diversas alteraciones, sea heredofamiliares o adquiridas, cuya presencia predispone a los fenómenos trombóticos venosos y arteriales.

CLASIFICACIÓN DEL ESTADO HIPERCOAGULABLE

En el cuadro 35-1 se presenta una clasificación detallada de los estados de hipercoagulabilidad.

Cuadro 35-1. Enfermedades relacionadas 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 de Leyden)	Deficiencia de antitrombina III	Glucoproteína rica en histidina
Deficiencias de proteínas C y S	Anticuerpos antifosfolípidos	Deficiencia de factor XII (factor de Hageman)
Hiperhomocistinemia	Hiperhomocistinemia	Cofactor II de la heparina
Disfibrinogenemias	Hiperfibrinogenemia	
Alteraciones del sistema fibrinolítico	Criofibrinogenemia	
Aumento del factor VIII (factor antihemofílico)		

Cuadro 35-2. 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
Relación simultánea de trombosis venosas y arteriales
Relación de trombosis con pérdidas fetales recurrentes
Trombosis venosas en sitios poco comunes
Necrosis dérmica inducida por warfarina
Púrpura neonatal fulminante

La investigación simultánea de todas o incluso de la mayor parte 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, permite seleccionar los estudios de laboratorio más adecuados para cada caso en particular. En el cuadro 35-2 se presentan los datos clínicos que determinan un estado trombofílico.

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 glucoproteína 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 1 000 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 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 de las concentraciones del antígeno (defecto tipo II).

Hasta la fecha, y según sean el tipo y la localización de las mutaciones descritas, se han identificado cuatro alteraciones hereditarias claramente diferenciables (cuadro 35-3). Para reconocerlas se utilizan dos tipos distintos 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 se aproxima a 1 en 5 000. El defecto tipo I que predispone a las complicaciones trombóticas es poco frecuente; sin embargo, la variedad tipo II heterocigota, distinguible por un defecto en la captación de heparina y que no conlleva riesgo trombótico, se ha calculado en una proporción hasta de 1 en 700 en individuos normales.

Para el tratamiento de estos defectos hemostáticos no existe una terapia antitrombótica preventiva, ya que sólo se logra 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 la simple sospecha diagnóstica basada 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 iniciar la terapia con heparina. La presencia de heparina en la circulación invalida las pruebas funcionales de laboratorio, pero no afecta la cuantificación de la proteína (determinación del antígeno AT-III). En los defectos puramente cuantitativos (merma del antígeno AT-III, defecto tipo I), la tendencia trombótica se empieza a manifestar con niveles reducidos relativamente moderados (25 a 30%) por debajo de los valores hemostáticos normales.

Factor V de 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 típica 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).

Cuadro 35-3. 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 inhibidora 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.

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 inhibidora 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 anormalidad genética causante de este fenómeno se localizó, la mayoría de las veces (>90%), en una mutación específica del factor V (FV 506Q), denominada "factor de Leiden", por la ciudad en la cual se describió inicialmente.

La resistencia a la proteína C activada, el factor V de Leiden, parece ser la alteración relacionada con más frecuencia con trombofilia. La variedad heterocigota produce un incremento de cinco a 10 veces la probabilidad para 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 de Leiden se detecta en más de 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 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 anormalidad deben someterse a anticoagulación 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 de 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 6.2% de individuos no seleccionados con primer ataque de trombosis venosa profunda (2.2% de prevalencia en testigos). Esta mutación no predispone a la trombosis arterial, aunque al coexistir con otras alteraciones puede acentuarse el riesgo de enfermedad coronaria en las personas jóvenes. 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 hemostasia. 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, mientras 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 se aproxima a 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 trombosis venosa profunda, 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 sufrir una trombosis venosa; sin embargo, no aumenta el riesgo para la trombosis arterial de manera significativa. Los ataques de trombosis venosa son más frecuentes con la edad y con los anticonceptivos orales. Pese a que la proteína C se incrementa durante el embarazo, las mujeres con esta deficiencia tienen un mayor riesgo 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 alrededor de 1 por 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 semivida 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 un 50% de sus familiares presenta ataques de trombosis antes de los 40 años; en este caso, se calcula una prevalencia de 1 en 16 000 sujetos. En el segundo tipo, de herencia recesiva, los heterocigotos son casi siempre asintomáticos y se calcula una incidencia de 0.1 a 0.3% en donadores de sangre.

La proteína S (PS) es una glucoproteína 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 las siguientes:

- 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 inhibidor directo sobre la protrombina.
- Anula la acción protectora del factor X sobre el factor V, lo cual facilita su degradación por la PCa.
- Anula la acción protectora del factor IXa sobre el factor Xa.
- Hasta 60% de la PS circula unida a una proteína reguladora del sistema del complemento (C4b-BP), lo que sugiere 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, si bien 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 de 50% de presentar una crisis de trombosis venosa antes de los 45 años de edad. Los homocigotos cursan con cuadros clínicos muy graves, incluida 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, la libre muy reducida y la ligada a proteínas relativamente alta, sin alteraciones de consideración 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 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 intermediario 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 transforman la metionina en homocisteína y cisteína, intervienen como cofactores importantes el ácido fólico, la piridoxina y la vitamina B_{12}.

La relación 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 35-4). La deficiencia congénita homocigota de la sintetasa β 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 sintetasa β de cistationina presenta concentraciones menores de la homocisteína circulante, y el cuadro clínico es menos notorio y se limita al lecho vascular. Por lo menos 50% de

Cuadro 35-4. Efectos tóxicos de la homocisteína

Endotelio vascular	Plaquetas	Coagulación
Generación de agua oxigenada con toxicidad celular directa	Interferencia en el metabolismo del ácido araquidónico con aumento de la producción de tromboxano A_2	Aumento de la síntesis de factor hístico
Inhibición de la síntesis y secreción de óxido nítrico		Activación del factor V endotelial
Inhibición de la síntesis y secreción de prostaciclina		Inhibición de la expresión endotelial de la trombomodulina
		Inhibición de la activación de la proteína C
		Supresión de la expresión endotelial del sulfato de heparán
		Interferencia en la adherencia endotelial del activador hístico del plasminógeno

los ataques trombóticos en la homocistinuria hereditaria ocurre en la circulación venosa.

Factores adquiridos

Resistencia a la proteína C activada

(Véase el párrafo sobre el factor de Leiden en la sección de factores hereditarios.)

Deficiencia de antitrombina III

De manera ocasional se observa una deficiencia adquirida de la AT-III y trombosis venosa adjunta en el síndrome nefrótico, debido a su excesiva pérdida urinaria como un componente más de la proteinuria masiva observada en estos casos. Las mismas consideraciones terapéuticas revisadas en el capítulo de defectos hereditarios son aplicables a esta situación excepcional. Cuando la enfermedad nefrótica, o al menos la proteinuria, no se pueden 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 de anticuerpos antifosfolípidos" (SAF) se introdujo para describir una entidad patológica en la cual se pueden presentar trombosis arterial y venosa recurrentes, pérdida fetal repetida (aborto habitual), trombocitopenia leve o moderada y un incremento notable de los títulos del anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina, o ambos. Al principio, este cuadro clínico se relacionó con el lupus eritematoso diseminado; 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, existe una variedad de presentación muy aguda, de afectación multiorgánica, con extensas zonas de trombosis, que tiene una gran mortalidad y que se le ha denominado "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. Hasta la fecha no se ha logrado definir con claridad cuál de los diferentes métodos existentes en el laboratorio es el 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 depende de si se trata de un síndrome primario o una enfermedad subyacente concomitante. Según sean el diagnóstico de base y el tipo en particular de los síntomas presentes, las medidas 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 de 95% de los individuos que padecen deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12} 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 de 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.

Si se toma en cuenta la incidencia, las causas hereditarias más frecuentes de trombofilia son el factor V de Leiden, la deficiencia de proteína C, la protrombina G20210A, la deficiencia de antitrombina III y la hiperhomocisteinemia.

La hiperhomocisteinemia 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. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;1713-1757.

Esmon CT. Protein C, protein S, and thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;335-354.

Laffan MA, Manning RA. Investigation of a thrombotic tendency. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. Dacie and Lewis practical haematology. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2006;441-464.

Middeldorp S, Buller HR, Prins MH, Hirsh J. Approach to the thrombophilic patient. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1085-1100.

Seligsohn U, Lubetsky A. Hereditary thrombophilia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2121-2144.

Capítulo 36

Púrpura trombocitopénica inmunológica

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 es defectuosa si el número o la función de las plaquetas son anormales. El recuento plaquetario normal varía entre 150 000 y 450 000 por microlitro (μl) o 150 a 450 × 10^9/L. 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 o metástasis de distintas malignidades; su destrucción periférica, más a menudo por un fenómeno autoinmune; o secundaria a su secuestro, como en el caso del crecimiento esplénico por cirrosis hepática. La trombocitopenia ocurre en 5 a 10% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa, y en 30 a 35% de los sujetos 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 deberse a autoanticuerpos, aloanticuerpos o anticuerpos dependientes de fármacos.

La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), llamada también púrpura trombocitopénica autoinmune, inmunológica, primaria o idiopática, es un trastorno adquirido caracterizado por trombocitopenia aislada y la ausencia de otras anomalías que causen trombocitopenia, como infecciones graves, otras enfermedades autoinmunes, o fármacos, entre otras causas. En la PTI se forman autoanticuerpos dirigidos contra antígenos, generalmente glucoproteínas (GP) presentes en la superficie de la plaqueta y del megacariocito. Aunque el episodio inicial que conduce al desarrollo de los autoanticuerpos antiplaquetarios no se ha identificado, éstos están dirigidos más a menudo contra una molécula GPIIb-IIIa modificada, lo que se conoce como la "teoría del antígeno críptico", el cual puede exponerse, entre otras causas, por procesos infecciosos; hasta en 50% de los pacientes con PTI los autoanticuerpos no son detectables. Aunque la producción de autoanticuerpos depende de los linfocitos B, los linfocitos T también participan en la destrucción de las plaquetas y son reactivos contra la GPIIb-IIIa, por lo que es claro que además de la respuesta inmune humoral también se produce destrucción plaquetaria mediada por citotoxicidad.

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, el uso de fármacos y enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso diseminado. El diagnóstico de PTI, entonces, se establece por exclusión.

La trombocitopenia significativa es aquella menor a 100 000 plaquetas/μl; la trombocitopenia leve con recuentos de 50 000 a 100 000 plaquetas/μl se relaciona con un tiempo de sangrado prolongado. El cuadro moderado puede observarse con un recuento de 20 000 a 50 000 plaquetas/μl; se vincula con la aparición fácil de hematomas y equimosis después de traumatismos leves que por lo general el paciente no recuerda, así como con hemorragia después de un traumatismo de las mucosas, incluido el sangrado de encías (gingivorragia) durante el cepillado dental, así como los procedimientos y extracciones dentales, y conlleva un riesgo de hemorragia espontánea de 5%; la trombocitopenia severa se define por un recuento <20 000 plaquetas/μl y en este caso aumenta el riesgo de hemorragia espontánea, inclui-

da 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 implican una morbimortalidad significativa y deben tratarse como una emergencia.

La incidencia de casos nuevos de PTI se calcula 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 su patogenia.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA AGUDA O POSINFECCIOSA DE LA INFANCIA

Se observa en niños previamente sanos de dos a cuatro años de edad, sin predilección por ningún género. Después de los 10 años de edad se advierte 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 el inicio repentino 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 83% de los pacientes; la recuperación tiene lugar hasta en 90% de los niños, mientras que en 20% de ellos la PTI puede seguir un curso crónico, como sucede en los adultos.

Factores etiopatogénicos

La fisiopatología de la PTI es más compleja que lo que se creía, con anormalidades en ambos linfocitos, B y T; sin embargo, el o los mecanismos que conducen a la pérdida de la tolerancia inmune a los propios antígenos plaquetarios se desconocen.

La relación entre la infección y la destrucción subsecuente de las plaquetas no está completamente elucidada y existen varios mecanismos patogénicos posibles. Los complejos inmunes formados durante un cuadro infeccioso se fijan a las plaquetas; cuando éstas circulan a través del bazo, los macrófagos retienen 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 están cubiertas de moléculas de IgG y se eliminan por los macrófagos esplénicos a través de su receptor Fc γ. Las infecciones precedentes son por lo general 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. Además de suprimir la liberación plaquetaria, los autoanticuerpos también conducen a una producción inadecuada de plaquetas al unirse a los megacariocitos en la médula ósea, que destruyen o evitan 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 controversial, pero debe llevarse a cabo si la historia clínica, exploración física, la biometría hemática (BH), 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 ningún género. Se manifiesta con hemorragia petequial, púrpura, sangrado gingival, equimosis e incluso con hemorragia gastrointestinal, urinaria, o ambas. El inicio es súbito y progresa 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. Hasta 15 a 20% de los niños puede evolucionar a un cuadro crónico difícil de tratar. Sin embargo, 90% alcanza al final una completa recuperación y el riesgo de hemorragia catastrófica o muerte es muy bajo. En la exploración física se advierten abundantes petequias y equimosis en sitios de traumatismo y en ocasiones vesículas hemorrágicas en la mucosa bucal. A la palpación, el hígado y el bazo se perciben ligeramente crecidos en menos de 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, es frecuente motivo de debate establecer cuándo y cómo, sobre todo en pacientes con una enfermedad moderada, con un recuento plaquetario >20 000 plaquetas/μl. Los factores que deben tomarse en cuenta para 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, así como la tolerancia al tratamiento. Los pacientes con cifras de plaquetas >50 000/μl

y sin manifestaciones clínicas no requieren tratamiento y sólo basta vigilarlos de manera periódica. Cuando la cifra de plaquetas es de 30 000 a 50 000/μl es usual experimentar fácilmente sangrado mucocutáneo, aunque con estas cifras tampoco se requiere tratamiento. Se recomienda el tratamiento con concentraciones >20 000/μl o entre 20 000 y 50 000/μl en presencia de sangrado significativo de las mucosas. En los niños, un recuento <10 000 plaquetas/μl con púrpura, o <20 000 plaquetas/μl con hemorragia mucocutánea significativa, requiere tratamiento estricto.

Tratamiento

Corticoesteroides

Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la fagocitosis y la disminución de la tasa de síntesis de anticuerpos, además de un aumento de la producción de plaquetas y 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, encargados 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 1-2 mg/kg de peso por día. 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 del recuento plaquetario. Es importante vigilar los efectos secundarios derivados de la administración prolongada de esteroides, que a dosis elevadas 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 de 10 000 a 20 000/μl; la IgG IV aumenta el recuento a niveles normales en 65% de los casos; por lo regular se requieren dos a tres días para aumentar la cuenta plaquetaria y la duración de su efecto es de tres a cuatro semanas, acorde con la vida media de la IgG, que es de 23 días. Los efectos secundarios de su administración son cefalea, náusea 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. La IgG IV disminuye la rapidez de depuración 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 1 000 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/μl. Debido al riesgo de sepsis fulminante por microorganismos encapsulados, en particular 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 de 70%.

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. En el adulto puede existir una trombocitopenia asintomática, sin que se presente hemorragia considerable durante la observación por largos periodos que se diagnostica sólo de modo incidental. La PTI del adulto predomina 2:1 en las mujeres entre las edades de 15 y 40 años. A diferencia de la variedad de la infancia, en la mayoría de los casos no existe una enfermedad precipitante, aunque existen tres enfermedades infecciosas que deben descartarse, incluidos los virus de la inmunodeficiencia humana, el de la hepatitis C y la infección por *Helicobacter pylori*; estas infecciones pueden generar anticuerpos que reaccionan de manera cruzada con antígenos plaquetarios, casi siempre la GPIIb-IIIa, o complejos inmunes que se unen a los receptores Fc plaquetarios. La PTI del adulto, a diferencia de la del niño, es de inicio insidioso y puede incluir antecedentes prolongados 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, ya que se observan sólo en 2% de los casos y se acompañan de una respuesta medular inadecuada a la trombocitopenia, dado que existe una trombopoyesis normal o disminuida. Una proporción de 30 a 50% de los sujetos es resistente al tratamiento con esteroides. La mortalidad relacionada con la enfermedad es

de 3 a 5% en el adulto, debida a enfermedad resistente, con una tasa de hemorragia aguda letal de 5%. Hasta 43% de los pacientes tiene un curso crónico; por último, 64% de ellos obtiene una recuperación completa.

En el caso de la PTI secundaria del adulto las causas más importantes son dos, la relacionada con el lupus eritematoso sistémico, en el cual existen anticuerpos anti-GPIIb-IIIa, así como inhibición de la megacariopoyesis debida a la presencia de anticuerpos contra el receptor de la trombopoyetina (cMpl), y la leucemia linfocítica crónica, enfermedad en la que la PTI secundaria se presenta en 5% de los pacientes, algunas veces junto con anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans), en cuyo caso el pronóstico es muy desfavorable.

Hemorragia

Es de tipo purpúrico y se correlaciona con el recuento plaquetario. En los recuentos >50 000 plaquetas/μl hay hemorragia postraumática; con recuentos de 10 000 a 50 000 plaquetas/μl se presentan equimosis y petequias. Los recuentos <10 000 plaquetas/μl se vinculan con hemorragia grave que puede ser incontrolable y causar la muerte del paciente, aunque esta complicación se presenta en los niños en menos de 0.5% de los casos y en los adultos en 3 a 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. En general, las lesiones purpúricas no son palpables, no desaparecen con la presión, se presentan habitualmente en sitios distantes de las extremidades y en áreas sujetas a presión, como la que ejercen los calcetines y los sitios donde se aplica un torniquete. La presencia de un bazo palpable puede ocurrir de manera ocasional en la PTI, aunque la esplenomegalia sugiere que la PTI no es la causa de la trombocitopenia, lo mismo que la hepatomegalia, las adenomegalias y la presencia de síntomas constitucionales, como la fiebre y la pérdida de peso.

Sistema nervioso central

La hemorragia intracraneal es la complicación más grave de la PTI y puede afectar a 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 púrpura trombocitopénica inmunológica y diagnóstico diferencial

De un modo frecuente, el recuento plaquetario, tanto en los casos pediátricos como en los de adultos, es <20 000/μl. 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 de 10% de los casos; es posible que hasta 15% de los niños, sobre todo en los que se desarrollan estos últimos datos, presente anemia relacionada con la hemorragia, leucocitos normales, tiempo de sangrado prolongado, retracción del coágulo deficiente y prueba del torniquete positiva. La cuantificación de la IgG asociada a las plaquetas se encuentra alta en 80 a 90% de los casos. Los tiempos de protrombina, 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 del número de megacariocitos, con formas gigantes o presencia de micromegacariocitos. De igual manera, cuando es dudosa la posibilidad anterior, se efectúa un 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 efectúa antes de iniciar la terapia con corticoesteroides, sobre todo para descartar la leucemia linfoblástica aguda.

Diagnóstico diferencial de la púrpura trombocitopénica inmunológica

Es muy importante confirmar la presencia de una trombocitopenia verdadera y distinguirla de una seudotrombocitopenia causada por la presencia de aglutininas dependientes del anticoagulante EDTA. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se usa de manera habitual como anticoagulante para la determinación de la biometría hemática y en ocasiones puede hacer 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 obtenida por punción digital.

La trombocitopenia es un síntoma y el diagnóstico de PTI es de exclusión con respecto a la trombocitopenia secundaria a fármacos, toxinas, trombocitopenias hereditarias, otras enfermedades hematológicas subyacentes, principal-

mente 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 inmunológica crónica

Corticoesteroides

Hasta 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 de 15% al terminar el tratamiento. Sin embargo, la mayoría no alcanza la recuperación plaquetaria y tarde o temprano recae. La respuesta 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, al inducir disfunción del macrófago, así como 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 h, hasta que el recuento se eleva de manera sostenida. La administración de estos fármacos se complica por los efectos secundarios acompañantes, algunos tempranos, como gastritis con pirosis, ansiedad, insomnio y retención de líquidos, y otros más graves a largo plazo, como los signos 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, según sean la respuesta y los efectos secundarios.

Por último, 30 a 50% de los pacientes que sufren PTI se clasifica como resistente a los medicamentos.

Esplenectomía

La extirpación del bazo es la medida terapéutica preferida para la mayoría de los pacientes adultos, ya que es el único tratamiento curativo para la PTI y ofrece 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 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 de 20 a 50% en cinco a 10 años. La esplenectomía se vincula con un mayor riesgo de sepsis letal por microorganismos encapsulados, por lo que debe realizarse con cautela.

Indicaciones de la esplenectomía

- Falta de respuesta a esteroides, recaída al suspenderlos o reducirlos, o necesidad de usar dosis >20 mg/día.
- Recuento plaquetario persistentemente <10 000/μl.
- Recuento plaquetario <30 000/μl junto con sangrado excesivo después de cuatro a seis semanas de tratamiento.
- Recuento plaquetario <30 000/μl después de tres meses de tratamiento y dependencia de esteroides para mantener cifras seguras.
- Contraindicaciones absolutas al uso de esteroides, como diabetes, hipertensión arterial o enfermedad ulceropéptica.

Contraindicaciones de la esplenectomía

- Contraindicación a la intervención quirúrgica, como en las cardiopatías graves.
- En niños menores de dos años de edad, debido a la posibilidad de sepsis letal por microorganismos encapsulados. 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 otra vez los esteroides. La mortalidad por PTI en un adulto puede alcanzar 5% debido a hemorragia en el SNC y el tubo digestivo y a las complicaciones de la terapia.

Inmunosupresores

Ciclofosfamida

Se administra a dosis de 50 a 200 mg/día/vía oral por seis meses, usualmente acompañada de prednisona a razón de 40 a 60 mg/m^2/día por periodos cortos; se han usado también vincristina, vinblastina y azatioprina con resultados variables (cuadro 36-1).

Andrógenos

El danazol es un andrógeno con efectos virilizantes mínimos, con una eficacia hasta del 30% en PTI; al parecer 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 emplearse solo, a dosis de 400 a 800 mg/día por tres meses y luego a 50 a 200 mg/día.

Inmunoglobulina humana anti-D (IgG anti-D)

Este tratamiento suministra mejores resultados en niños, ya que es posible obtener una remisión parcial, con recuentos plaquetarios >50 000 plaquetas/μl durante tres semanas, lo que permite aguardar a la recuperación de las cifras de plaquetas y posponer la esplenectomía.

Cuadro 36-1. Tratamientos utilizados en la púrpura trombocitopénica inmunológica*

Observación
Glucocorticoides
Inmunoglobulina intravenosa
Globulina humana anti-D
Esplenectomía
Rituximab
Ciclofosfamida
Azatioprina
Vincristina
Vinblastina
Danazol
Plasmaféresis
Colchicina (colquicina)
Vitamina C
Quimioterapia
Inmunoadsorción
Ciclosporina

*Dada la gran variedad de éstos, es evidente que no hay uno que sea eficaz en todos los casos.

Resulta eficaz sólo en pacientes RhD+, dado que 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 de 70% y hasta 50% mantiene la respuesta por más de tres semanas. Su principal efecto secundario es la hemólisis inmune y, en ocasiones, cefalea, náusea, fiebre y escalofrío. Rara vez produce una hemólisis intravascular grave. El anti-D está disponible en forma líquida y liofilizado, se administra en 10 min y es relativamente barato a una dosis de 50 μg/kg; en contraste, la IgG IV se administra en varias horas y es costosa.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se ha estudiado en pacientes con PTI resistentes a los esteroides o que requieren dosis inaceptablemente altas. Casi 33% de los individuos responde dentro de tres a cuatro semanas; otros necesitan hasta seis meses de tratamiento antes de obtenerse una respuesta. Los efectos secundarios de su administración son los inmediatos y relacionados con su infusión, como la cefalea, fiebre, escalofrío y broncoespasmo, aunque pueden observarse reacciones más graves de hipersensibilidad. Varios anticuerpos monoclonales adicionales, incluidas las combinaciones de éstos, se hallan bajo estudio como alternativas de tratamiento, con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

Diz-Kucukkaya R, Chen J, Geddis A, López JA. Thrombocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010; 1891-1928.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Bleeding disorders caused by vascular and platelet abnormalities. In: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, editors. Essential haematology. 6th ed. London: Blackwell Science, 2011;250.

Provan D, Singer CR, Baglin T, Lileyman J, editors. Immune thrombocytopenia. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2010;388-390.

Shuman M. Trastornos hemorrágicos. Anormalidades de las plaquetas y de la función vascular. En: Bennett IC, Plum F, editores. Cecil tratado de medicina interna. 23a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2009;1122.

Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009;1597.

Capítulo 37

Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico

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

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH) comprenden dos enfermedades que comparten varias características; la presentación clínica e histopatológica son similares en la mayoría de los pacientes adultos: los principales indicadores son la trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática sin una causa evidente, que pueden acompañarse de alteraciones neurológicas o renales. Los casos en que no es posible establecer la diferencia entre ambos síndromes microangiopáticos se conoce como PTT-SUH. A continuación se describen de forma conjunta las similitudes y de forma individual se resaltan las diferencias entre ambas entidades.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

En 1924 Moschcowitz describió la PTT por primera vez y en un principio se consideraba invariablemente mortal. La enfermedad es poco frecuente, aunque la dificultad que implica establecer el 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.

El síndrome de trombocitopenia y hemólisis microangiopática, con una combinación variable de manifestaciones neurológicas y renales, puede también ocurrir acompañado de enfermedades como el lupus eritematoso diseminado y otras del tejido conectivo, uso de diversos fármacos, infecciones, cáncer metastásico, y después del trasplante de médula ósea.

Factores etiopatogénicos

Aunque se han postulado muchas teorías en relación con el origen de la enfermedad, se ha comprobado que un defecto en la regulación de la actividad del factor de von Willebrand (FvW), secundario a una anormalidad en la enzima metaloproteasa ADAMTS13, es la causa de la mayoría de los casos de PTT común. El FvW es una glucoproteína secretada por las células del endotelio vascular en grandes formas

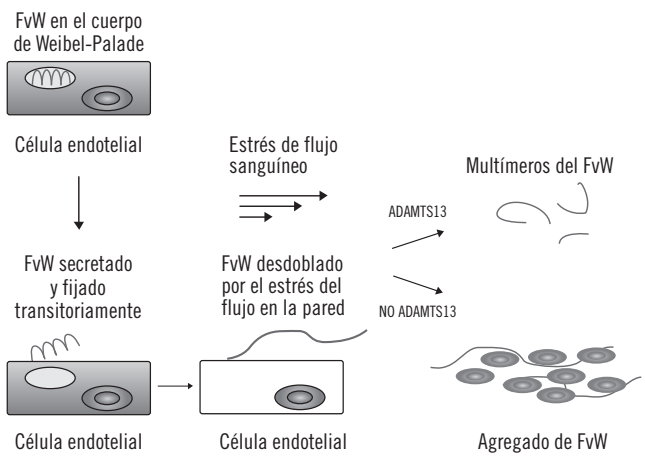


Figura 37-1. Deficiencia de la enzima ADAMTS13 en la PTT, agregación del FvW y trombosis microvascular. Algunas moléculas del FvW secretadas por las células endoteliales pueden permanecer transitoriamente fijadas a la pared del endotelio. Después de exponerse a las fuerzas del flujo sanguíneo y desdoblarse, el FvW se fragmenta de inmediato por ADAMTS13 en moléculas más pequeñas. Sin la acción separadora de ADAMTS13, el FvW se activa, lo que conduce a la formación de complejos intravasculares FvW-plaquetas y al desarrollo de trombosis microvascular difusa.

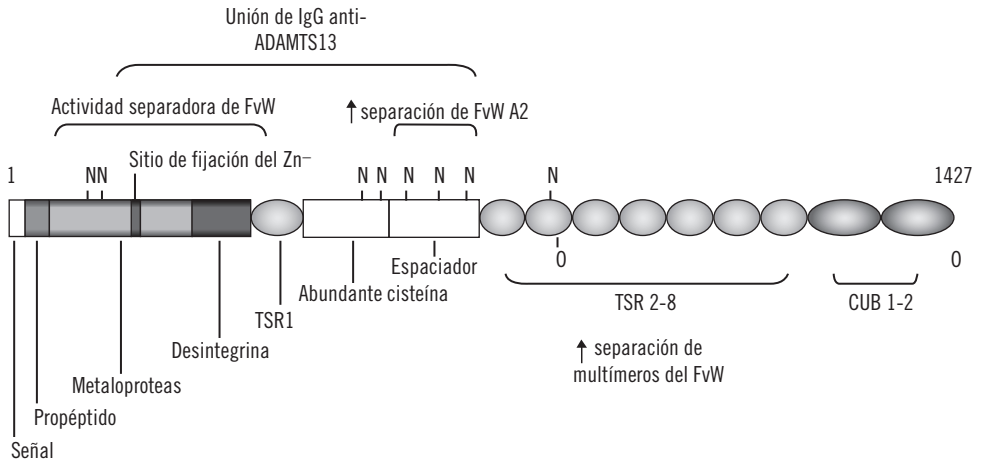


Figura 37-2. Estructura de la molécula de la enzima ADAMTS13; se observan el átomo de zinc, los sitios activos encargados de la separación del factor de von Willebrand (FvW) y los sitios de unión de los anticuerpos IgG antimetaloproteasa ADAMTS13.

poliméricas que participa de manera directa en la adherencia y agregación plaquetaria en los sitios de daño endotelial. En la célula endotelial el FvW se localiza en los cuerpos de Weibel-Palade, de los cuales se libera; luego se fija de forma transitoria a la célula endotelial, en la pared del vaso, y allí se expone a las grandes fuerzas del flujo sanguíneo vascular, lo que ocasiona que la macromolécula, flexible, se desdoble y exponga los sitios de acción de la metaloproteasa (fig. 37-1).

La función de la metaloproteasa, llamada así porque contiene un átomo de zinc (fig. 37-2), consiste en dividir estos grandes multímeros del FvW en fragmentos más pequeños. La ausencia de la enzima tiene como consecuencia la persistencia en la circulación de multímeros gigantes, que favorecen la aglutinación y agregación plaquetaria diseminada, con la consecuente trombosis microvascular difusa. La mayoría de los casos no tiene un agente causal definido y se considera como idiopática o autoinmune.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

En 1955, Gasser describió el mismo cuadro en niños aunque con algunas diferencias clinicopatológicas y lo llamó síndrome urémico hemolítico (SUH).

En su presentación habitual o epidémica existe un pródromo de infección gastrointestinal caracterizada por una colitis hemorrágica relacionada en la mayor parte de los casos con 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.

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 de 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; el daño renal es debido a trombosis en el parénquima renal, mientras que las alteraciones neurológicas se deben a la alteración de 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 ictérico, que inició su presentación con quejas inespecíficas y cefalea; la trombocitopenia, por lo regular con un recuento plaquetario <20 000/μl, se puede relacionar con sangrado en la piel y mucosas en forma de petequias o equimosis; la púrpura es común, pero la hemorragia grave es rara, excepto en las fases avanzadas de la PTT. Puede haber fiebre 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 síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, probablemente por isquemia visceral o pancreatitis. Los datos más constantes son la trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática, acompañadas de una prueba de Coombs negativa, los cuales son 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 u otra enfermedad vinculada con 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 1 000 unidades/100 ml (normal <300 U/100 ml). 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 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 identifica 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 tratamiento 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 a menudo el enfermo se encuentra grave al momento del diagnóstico y suele recibir atención en los servicios de urgencias. Está claro entonces que es sumamente importante determinar el diagnóstico con celeridad y precisión para aplicar el tratamiento ideal; de lo contrario, el resultado es casi siempre fatal.

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 no debe soslayarse por su posible utilidad en casos dudosos.

Tratamiento

Sin tratamiento, la PTT casi siempre causa la muerte en 10 a 14 días. El tratamiento de elección consiste en el recambio plasmático por medio de plasmaféresis, mediante equipos automatizados denominados procesadores celulares. En el procedimiento se repone el plasma retirado con plasma fresco congelado, que contiene la metaloproteasa del factor de 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, 80% de los pacientes sobrevive a la crisis 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 de von Willebrand. Los antiplaquetarios, como el ácido acetilsalicílico 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/μl; la esplenectomía podría curar algunos casos recurrentes o resistentes. Otros agentes usados con éxito variable son la vincristina y la inmunoglobulina G intravenosa. El 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 37-1 se resumen las otras opciones de tratamiento utilizadas.

Por último, 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 mantenimiento, que logra el equilibrio hidroelectrolítico, y si es necesario la diálisis; el uso de antibióticos y antidiarreicos ha 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.

Cuadro 37-1. 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)

Curso y pronóstico

En la actualidad, la mortalidad se ha reducido a alrededor de 10%. El factor más importante para un buen pronóstico es el diagnóstico temprano y contar con infraestructura hospitalaria moderna y de banco de sangre para la plasmaféresis y la transfusión de plasma fresco congelado después de ésta. Muchos pacientes recaen (20 a 60%), por lo que la recuperación del episodio 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 relacionan con un nivel de actividad de ADAMTS13 <10%, aunque varios otros factores pueden ocasionarla; por lo general, una recaída es precedida por la disminución del recuento plaquetario, sin hemólisis acompañante, y puede evolucionar en unos cuantos días con rapidez o tardar semanas o meses en manifestarse claramente. Algunas veces, 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/100 ml tienen el peor pronóstico.

Por último, cabe señalar que la esplenectomía es útil en casos de recaída o respuesta parcial incompleta al recambio plasmático.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA HEREDITARIA

Con anterioridad se denominaba síndrome de Schulman-Upshaw, o PTT crónica recurrente, y causa <1% de los cuadros de PTT. Este 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 recién nacido mejora después de la transfusión de sangre o exsanguinotransfusión; sin embargo, las complicaciones hematológicas de la PTT se desarrollan en poco tiempo, 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 u operaciones. La actividad de la enzima ADAMTS13 es <10%, pero no se detectan anticuerpos contra ella.

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.

George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood, 2010;116:4060.

Manucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: much progress and many remaining issues. Haematologica, 2007;878-80.

Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev, 2009;3595.

Sadler EJ, Poncz M. Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010; 2163-2184.

Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. Hematol Oncol Clin North Am, 2007;21:609-632.

Capítulo 38

Breve historia de la hematología V. La transfusión sanguínea y el trasplante de células hematopoyéticas

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 se la ha considerado la esencia de la vida, el vehículo del alma y la mayor fuerza vital. En la cultura grecorromana se encuentran referencias del periodo clásico del uso de la sangre; Galeno escribió que las arterias contienen sangre, no aire (etimológicamente arteria significa 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 el *Levítico* (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 el *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 *Levítico* (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 la forma en que los gladiadores romanos bebían sangre para curar, entre otras cosas, la epilepsia; los faraones egipcios se bañaban en sangre para tratar la elefantiasis y Galeno la indicaba para el tratamiento de la rabia; los escandinavos bebían la sangre de ballena para tratar el escorbuto.

La transfusión sanguínea (TS) se menciona en manuscritos hebreos en referencia al general Naam, líder de los ejércitos del rey de Siria, ya que sus médicos intentaron curarlo de la lepra extrayendo la sangre de sus venas y reemplazándola por la de un soldado saludable.

La idea de la TS reverberó con creciente fuerza en los siglos XV y XVI, cuando se creía que la transfusión de sangre de una persona joven y vigorosa a un anciano o enfermo era capaz de revitalizarlo. Se ha afirmado 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 en la forma de un brebaje, con el desafortunado resultado de que tanto el pontífice como los tres jóvenes veniseccionados fallecieron. En esta misma etapa se relacionaba el "carácter sanguíneo" con 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 trabajo *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 y poco después lo intentó en seres humanos; en noviembre de 1667 Lower transfundió 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; fue él quien describió por primera vez 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 de transfundir sangre de toro a un hombre, Antoine Mauroy de 34 años, que sufría un "frenesí de amores", cuya hemoglobinuria fue descrita como cólera negra, que envió vapores al cerebro y le causó 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 y ésta desapareció de la práctica médica por los siguientes 150 años.

Renacimiento de la transfusión sanguínea: 1818

James Blundell, el padre de la obstetricia, es también el padre de la práctica moderna de la TS, ya que al elaborar a partir de las observaciones de Lower sobre los efectos positivos de la transfusión para 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; más aún, 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. Infortunadamente, Blundell se retiró de la práctica de la medicina en 1847, tras acumular medio millón de libras esterlinas en su práctica médica.

En 1849, Routh escribió un artículo en el *Medical Times* de Londres en el que justificaba la TS al sostener que no era más peligrosa que una amputación o herniorrafia y referir 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 existían las pruebas cruzadas ni se conocía el sistema ABO, y que la introducción de la solución salina para restituir 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); y los efectos inmunes, reguladores y supresores de la transfusión sanguínea (decenio de 1990).

Karl Landsteiner, el sistema ABO y el periodo inmediato posterior

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 a individuos cuyo suero no aglutinaba eritrocitos de ningún otro sujeto, pero cuyas propias células sí eran aglutinadas por sueros de otros voluntarios; esto representó el descubrimiento del 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 sino 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 vinculó el grupo A con la inteligencia y el grupo B con los judíos. Todavía en 1950, una ley de Luisiana, Estados Unidos, prohibía transfundir a un individuo blanco con sangre de uno 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 se descubrieran; 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 se identificaron durante los siguientes años por diversos médicos al estudiar reacciones inesperadas en sus pacientes, tanto clínicas como serológicas, con base en un modelo que es todavía 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, cuya toxicidad también descubrió.

La Segunda Guerra Mundial favoreció el impulso concedido a los bancos de sangre en la era moderna; al inicio de ésta, un cirujano de origen afroamericano, Charles Drew,

fundó lo que serían los servicios de banco de sangre de la Cruz Roja estadounidense. No deja de ser irónico que Drew muriera por un 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 resultaba con frecuencia 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%. Con posterioridad 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 del autoclave para esterilizar el citrato, se empezó a emplear a principios 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, 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 morían a menudo, 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

Al parecer, el primer servicio de transfusión lo estableció en Londres un civil inglés, Percy Oliver, en 1921. En ese tiempo, los donadores debían ser llamados por la policía y la única prueba que se realizaba para no 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 preferían no usar anticoagulante para conservar la sangre, de manera que efectuaban una venosección y al terminar la donación suturaban la vena, que ya no podía utilizarse para una siguiente donación.

Bernard Fantus, en el Hospital del condado de Cook en Chicago, estableció el primer banco de sangre del mundo en 1937, que conservaba 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; el primer caso se registró en 1930. En 1937, Shamov publicó su serie de 2 500 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, que entonces trabajaba en la Escuela de Medicina de Harvard en Boston, que desarrollara los métodos necesarios para fraccionar el plasma humano, para lo cual le proporcionó sangre donada a la Cruz Roja.

En 1940, Cohn fue capaz de aislar las diferentes fracciones proteínicas del plasma, tras agregar 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, que designó 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 ejercen actividad contra el antígeno D del sistema Rh, son capaces de prevenir la sensibilización a éste 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 hemofilia también se vieron beneficiados con el aislamiento del factor VIII por el método de Cohn. Infortunadamente, la industrialización de este producto requiere reunir a 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 considerable en esta población.

El primer separador o procesador celular fue desarrollado por Cohn en 1951, lo que dio 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 relacionó en ocasiones con la GVHD vinculada con transfusión, la cual puede prevenirse por radiación previa de los productos sanguíneos, sea con un radiador especial o con el acelerador lineal mediante la radioterapia oncológica.

La crioconservación de glóbulos rojos, y posteriormente la de las células progenitoras de la médula ósea y 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 ganado aceptación en fecha reciente, a consecuencia de la epidemia del 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 rescatarse 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: como conseguir que las células de la médula injertaran en la MO del receptor; aun inyectadas de manera intravenosa, estas células eran capaces de repoblar de manera exitosa la médula del receptor; las células de la MO que se injertaban con éxito podían activar una respuesta inmune contra los tejidos del receptor, en lo que luego se llamó enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, *graft versus host disease*); la gravedad de la respuesta inmune hacia el receptor está controlada genéticamente; la compatibilidad tisular se hallaba bajo el control de un sistema mayor y múltiples sistemas menores de compatibilidad; la reacción de injerto contra huésped podía controlarse 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 definirse con exactitud.

El año de 1957 marca el inicio del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el ser humano, cuando Thomas informó la 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 ocurrió entre gemelos idénticos, lo que probó que el ser humano también podía protegerse 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 en esencia a la falta de conocimiento de los antígenos de histocompatibilidad y al hecho de que las dosis de radiación fueron insuficientes para inducir 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 se conocieron como GVHD crónica.

Descubrimiento del sistema HLA y el trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia

Entre 1954 y 1958 se definió la existencia de los antígenos leucocitarios humanos, gracias a las investigaciones de Dausset y Van Rod, que utilizaron 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 trasplante de células hematopoyéticas (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 presuponía 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 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 comenzó una serie de trasplantes de familiares HLA idénticos en pacientes con anemia aplásica y leucemia en fase terminal. El primer paciente sufría 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 y falleció 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 a 110 pacientes, 73 con leucemia y 37 con anemia aplásica, después del fracaso de la terapia ordinaria. Sólo algunos con anemia aplásica y aún 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 el año de 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 a pacientes con anemia aplásica, con una supervivencia de 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 un régimen de preparación para el TMO que fuera simultáneamente inmunosupresor y antileucémico. En un principio se utilizó la radiación corporal total (TBI, *total body irradiation*), 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 aún se utilizaba 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 se conoce como condicionamiento, al combinar 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 eran también eficaces.

Fuente de las células hematopoyéticas para el trasplante de células hematopoyéticas

Al principio se usaba exclusivamente la médula ósea para el trasplante hematopoyético y 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 su recolección 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 factor estimulante de granulocitos (G-CSF), entre 1987 y 1990. La ventaja para el donador con este método es que para obtenerlas no se requiere 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 la placenta, lo que sugirió su uso para TCH. El primer trasplante exitoso con estas células lo informó en 1989 Gluckman. 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 inmaduras desde el punto de vista inmune.

Enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD) y la reacción de injerto contra leucemia (GVL)

Las bases inmunes de la GVHD se definieron en 1959 en modelos murinos, en los que también se dilucidó 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 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. Después 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 pérdida del efecto GVL, con el consecuente aumento de 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, e incluso la curación, en casos de leucemia granulocítica crónica en recaída postrasplante. Actualmente se estudian las infusiones de subtipos de linfocitos y linfocitos clonados, aunque se corre el riesgo de provocar una GVHD más grave y 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 hasta 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. In: Broxmeyer HE, editor. 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. In: Wintrobe MM, editor. 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.

Capítulo 39

Introducción a la medicina de transfusión

José Carlos Jaime Pérez
Mario César Salinas Carmona

MEDICINA TRANSFUSIONAL

La medicina de transfusión es una especialidad multidisciplinaria que comprende los diversos 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 vinculados 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, sobre todo moleculares.

GRUPOS SANGUÍNEOS

Los grupos sanguíneos se integran con diferentes determinantes antigénicos sobre la membrana de los eritrocitos de todas las especies animales. Se han descrito hasta la fecha 285 antígenos de grupos sanguíneos, organizados en 29 sistemas de grupos; estas moléculas tienen una función fisiológica, sea de adherencia, receptor o 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.

Los antígenos A y B son oligosacáridos complejos que difieren en su azúcar terminal; en los eritrocitos son glucoesfingolípidos. El gen H codifica a la transferasa de fucosa o fucosiltransferasa, que agrega una fucosa al final de estos oligosacáridos, con lo cual se forma el antígeno o sustancia H. En el caso del antígeno A, el individuo expresa la enzima N-acetilgalactosaminiltransferasa, que añade N-acetilgalactosamina a la sustancia H, lo que da lugar al antígeno A. Hasta 80% de los individuos que poseen el antígeno A es A_1 y la proporción restante de 20% es 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 expresada por el individuo es la galactosiltransferasa, que agrega residuos de galactosa a la sustancia H.

El gen O se considera no funcional; sin embargo, los individuos O poseen sobre sus eritrocitos una 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 autosómico recesivo, ya que

es el producto de la falta de los genes A y B. La figura 39-1 muestra la estructura química del sistema ABO.

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 plasma de estas personas contiene anti-A, anti-B y anti-H muy potentes; esto se demuestra porque 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 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. Si bien 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, induce un aumento considerable del título de anticuerpos anti-A de la clase IgG, lo que además es la evidencia de que dicha transfusión incompatible tuvo lugar. Este fenómeno también puede verificarse durante un embarazo ABO incompatible, las más de las veces cuando la madre es del grupo O y el feto es A, tras ocurrir la sensibilización por hemorragia transplacentaria, que da origen a la isoinmunización 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.

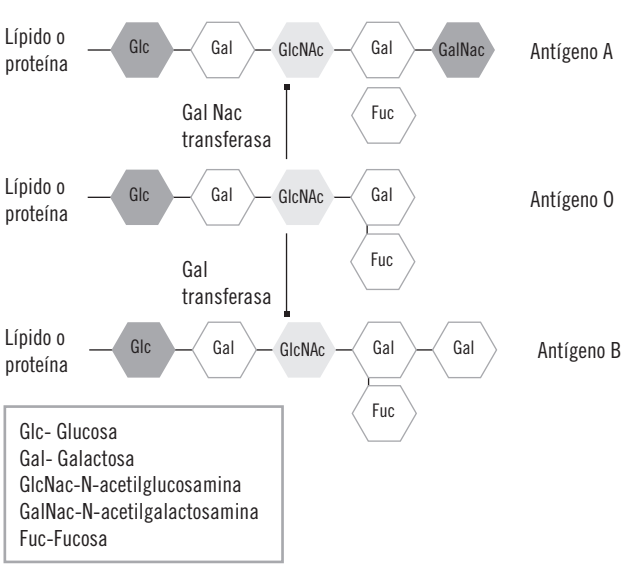


Figura 39-1. Estructura química del sistema ABO.

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 debe atenderse en la unidad de cuidados intensivos del hospital por personal altamente capacitado.

Sistema Rh

Alexander Weiner y Landsteiner lo descubrieron 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 en 1939 Levine y Stetson, 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 típica 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 señalar que sólo 70% de los individuos D negativos reconoce el antígeno D y activa una respuesta inmune; la proporción restante de 30% está genéticamente imposibilitada para producir el anticuerpo anti-D, cualesquiera que sean el volumen de sangre transfundida o el 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, y se expresan de manera codominante, 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 de 90% de los problemas inmunohematológicos relacionados con este sistema.

A veces, la presencia del antígeno D se puede demostrar sólo después de una prolongada incubación con el anticuerpo anti-D, además de la antiglobulina humana, y se clasifican como D positivos; estas células se denominaban D^u, término que ya no se utiliza. En su lugar, estas células se llaman "D débil". Los eritrocitos D débiles no deben transfundirse a receptores D negativos, debido a que, aunque tienen menor potencial inmunogénico, 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 epítopes, 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 inmunogénico 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. A continuación, 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*b* fijan estos eritrocitos y los fagocitan, de tal manera que se eliminan de la circulación y originan una reacción hemolítica transfusional retardada, unos cuantos días a dos semanas después de la transfusión Rh incompatible, lo que se manifiesta en el paciente en la forma de ictericia y falta del aumento esperado de 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 de su título, con la consiguiente reacción hemolítica.

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 vinculadas con 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 ésta 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. A habido muchos intentos para sustituir esta prueba por otras más sofisticadas, 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 hoy.

OTROS GRUPOS SANGUÍNEOS

No cabe duda de 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 figuran, en orden decreciente de importancia clínica, los sistemas Kell, Duffy, Kidd y MNS, todos los cuales pueden vincularse con reacciones hemolíticas, predominantemente, aunque no de forma exclusiva, crónicas y extravasculares, mediadas por IgG.

BIBLIOGRAFÍA

Brecher EM. Technical manual. 16th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks Press, 2005.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Blood transfusion. In: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, editors. Essential hematology. 4th ed. London: Blackwell Science, 2001;307-318.

Menitove JE. Transfusión sanguínea. En: Bennett JC, Plum F, editores. Cecil tratado de medicina interna. 20a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;1026-1030.

Reid ME, Calhoun L, Petz LD. Erythrocyte antigens and antibodies. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al., editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2119-2136.

Capítulo 40

Pruebas de compatibilidad antes de la transfusión sanguínea y prueba de antiglobulina humana o de Coombs

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 (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 de la transfusión debían realizarse las pruebas cruzadas entre los donadores y los pacientes para excluir las mezclas incompatibles. Reuben Ottenberg efectuó la primera transfusión sanguínea, usando grupo sanguíneo y pruebas cruzadas, en Nueva York.

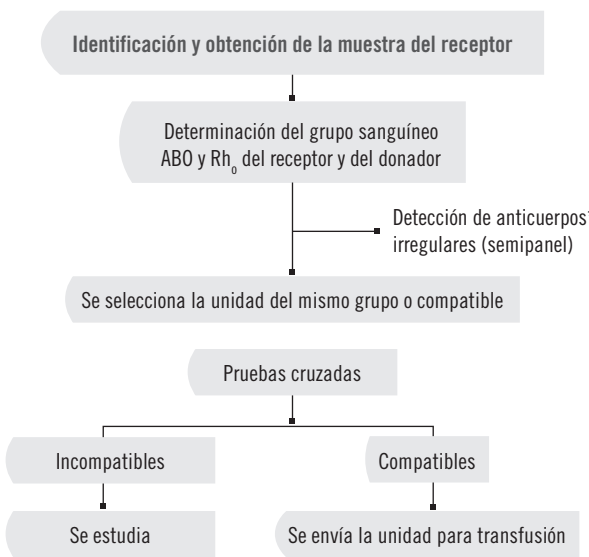
En 1939 y 1940, Karl Landsteiner, Alex Wiener, Philip Levine y RE Stetson descubrieron el sistema del grupo sanguíneo Rh y rápidamente se lo reconoció como la causa de la mayoría de los casos de la enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal, así como de las reacciones transfusionales 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 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; existencia de alguna complicación; y el resultado de esas transfusiones anteriores. Es importante tener en cuenta que la transfusión es sólo una parte del tratamiento y no una terapia definitiva por sí misma.

Introducción (fig. 40-1)

A menos que la situación clínica sea urgente, siempre deben llevarse a cabo las pruebas cruzadas, antes de que la sangre



* En México no sustituyen a las pruebas cruzadas, sólo las complementan, de acuerdo con el criterio del banco de sangre.

Figura 40-1. ¿Qué ocurre después de solicitar las unidades de sangre para un paciente?

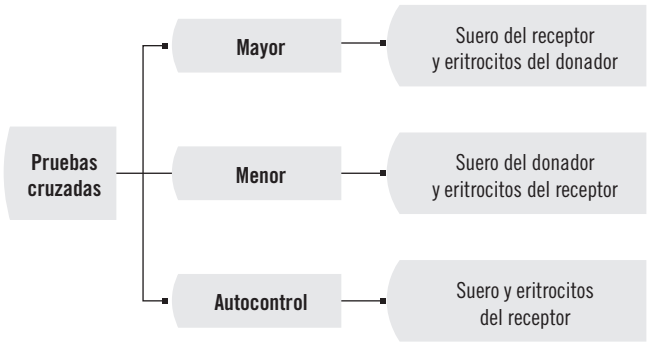


Figura 40-2. ¿Qué etapas componen las pruebas cruzadas?

total o el paquete de glóbulos rojos sean entregados para su transfusión. Las pruebas deben practicarse en todas las unidades de sangre o componentes que contengan glóbulos rojos.

Es importante señalar que, incluso si los resultados de las pruebas cruzadas son compatibles, éstas tienen sus limitaciones, como el hecho de que no garantizan la sobrevida normal de los eritrocitos transfundidos ni tampoco evitan la inmunización del receptor y no detectan los potenciales errores humanos. Es posible 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.

Procedimientos de las pruebas cruzadas (fig. 40-2 y cuadros 40-1 a 40-3)

Antes de llevar a cabo las pruebas cruzadas se recomienda comprobar en una muestra obtenida del tubo colector de la unidad de sangre o el concentrado eritrocitario el grupo directo ABO y la presencia del antígeno Rh_o(D) en el donador. De esta manera se tiene la seguridad de emplear el grupo sanguíneo correcto y así se evitan confusiones posteriores en los resultados de las pruebas cruzadas.

En esencia, al procesar las pruebas cruzadas se pretende experimentar *in vitro* las condiciones de lo que pudiera ocurrir *in vivo*, cuando se mezclan el suero y los eritrocitos, tanto del receptor como del donador; asimismo, según sea la fase durante el procedimiento de las pruebas cruzadas en que se observe incompatibilidad (aglutinación o hemólisis), se puede conocer el tipo de anticuerpo del que se trata. Las pruebas cruzadas sólo reconocen, pero no identifican, la especificidad de los anticuerpos.

Cuadro 40-1. ¿Cómo se clasifican los anticuerpos en inmunohematología?

Clasificación de anticuerpos		
Según su importancia clínica	Clínicamente significativos	IgG
	Clínicamente no significativos	IgM
Según su presencia en el suero	Regulares	ABO
	Irregulares	Diferentes al ABO

Cuadro 40-2. ¿Cuáles son las propiedades de los anticuerpos en las condiciones de laboratorio?

Anticuerpos		
Tipo	IgG	IgM
Composición	Incompleto	Completo
Temperatura	37ºC	18-24ºC
Reacción en medios	Albúmina, Coombs y enzimas	Solución salina

1. Prueba cruzada mayor

A la prueba cruzada mayor se la denomina de esta forma por ser la más importante desde el punto de vista clínico; en ésta, 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 a 5% de los eritrocitos del donador. Esta suspensión se puede realizar en solución salina normal o 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 37ºC o en la fase de antiglobulina), en el suero del receptor, contra los eritrocitos del donador.

Cuadro 40-3. ¿Qué capacidad tiene cada procedimiento de banco de sangre para asegurar la compatibilidad de las unidades de sangre a transfundir?

Probabilidad de transfundir sangre segura		
Procedimiento	% de compatibilidad individual	% de compatibilidad acumulada
Ninguno	64.4	64.4
ABO	35.0	99.4
Rh_0	0.4	99.8
Detección de anticuerpos	0.14	99.94
Pruebas cruzadas	0.01	99.95
Autotransfusión	100	100

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 que se deben mezclar el suero y los eritrocitos del receptor, lo que permite detectar la presencia de autoanticuerpos.

Fases de las pruebas cruzadas (cuadro 40-4)

La Norma Oficial Mexicana especifica que las pruebas cruzadas deben incluir las pruebas de aglutinación en medio salino; 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 pruebas 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 a 24ºC) y en la fase de solución salina.

Cuando se realiza la mezcla del suero y los eritrocitos a temperatura ambiente se reconoce la presencia de la incompatibilidad del ABO y los anticuerpos irregulares, como el anti-M y el anti-N, que no son significativos en términos clínicos. En cambio, cuando se incuba a 37ºC, se puede demostrar la presencia del anti-D, anti-K o anti-E, que sí pueden infligir daño en el receptor.

La mayor parte de los anticuerpos sólo se une a los glóbulos rojos durante la incubación, pero no aglutinan; la reacción se torna evidente hasta que se añade la antiglobulina o el suero de Coombs.

Cuadro 40-4. ¿Cómo es un procedimiento estándar de pruebas cruzadas?*

1. Marque un tubo para cada donador.
2. Agregue dos gotas del suero del paciente a cada tubo.
3. Agregue dos gotas de la suspensión al 2% de eritrocitos. Del donador, en LISS.
4. Centrifugue inmediatamente y lea.
5. Incube a 37ºC por 10 a 15 min.
6. Centrifugue y lea.
7. Efectúe la prueba de antiglobulina humana (Coombs).
8. Confirme la validez de las pruebas negativas con eritrocitos sensibilizados.

* Cada banco de sangre establece su procedimiento de acuerdo a sus necesidades.

2. Solución de albúmina

Desde 1945 se ha usado la solución de albúmina, de suero bovino, para aumentar la aglutinación directa de los eritrocitos con anticuerpos del tipo IgG, en particular los anticuerpos Rh_o. El mecanismo exacto por el cual potencia la unión del anticuerpo no se conoce, pero se presupone que las soluciones de albúmina sólo intervienen en la primera etapa de la aglutinación, lo que hace posible únicamente la unión de los anticuerpos a los eritrocitos, sin demostrar la aglutinación completa.

3. Pruebas en solución salina de baja concentración iónica (LISS)

Cuando las reacciones de antígeno y anticuerpo ocurren en condiciones de baja concentración iónica, el tiempo requerido de incubación para identificar a 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 y resulta más visible la aglutinación.

4. Prueba de antiglobulina humana (prueba de Coombs)

En 1945, Coombs, Mourant y Race describieron una prueba para detectar anticuerpos anti-Rh_o (anti-D), que no aglutinaban en el suero de un paciente. Más tarde, esta misma prueba se empleó para demostrar *in vivo* la presencia de anticuerpos incompletos que cubrían los eritrocitos, como en la AHAI. A esta prueba se la 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 produce en respuesta antiglobulinas humanas.

Las moléculas de antiglobulina actúan como un puente, que une a los anticuerpos incompletos a los glóbulos rojos.

Existen dos variantes de esta prueba. Cuando la antiglobulina humana se emplea para detectar anticuerpos unidos a eritrocitos *in vivo* se la llama *prueba de antiglobulina directa* o *Coombs directa*. En cambio, cuando la antiglobulina humana se usa para reconocer la reacción de anticuerpos y antígenos *in vitro*, después de una apropiada fase de incubación, se la denomina *prueba de antiglobulina indirecta* o *Coombs indirecta* (figs. 40-3 y 40-4).

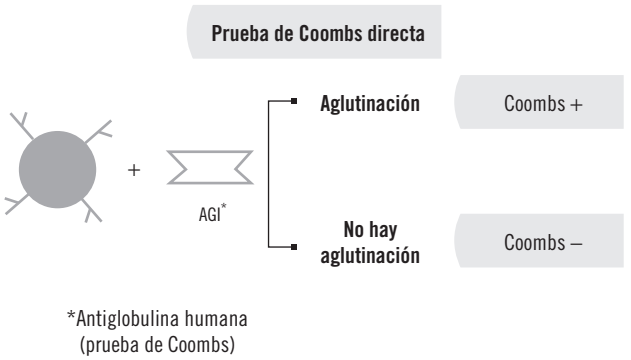


Figura 40-3. ¿Qué elementos integran la prueba de antiglobulina humana variante directa?

Aplicaciones de la prueba de la antiglobulina o de Coombs

1. Prueba de Coombs directa

Esta prueba se usa en la investigación de autoanticuerpos, como en la anemia hemolítica autoinmune; en la investigación de aloanticuerpos, como en la enfermedad hemolítica del recién nacido; y para documentar una reacción hemolítica transfusional.

2. Prueba de Coombs indirecta

La prueba permite la identificación de anticuerpos irregulares en un suero problema; se utiliza para la determinación del fenotipo de los glóbulos rojos; y es parte de las pruebas cruzadas.

Interpretación de la prueba de Coombs directa (fig. 40-5)

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 significa en todos los casos que no hay anticuerpos incompletos sobre los glóbulos rojos, dado que los reactivos usuales de antiglobulina humana poliespecífico y anti-IgG utilizados reaccionan cuando hay 200 moléculas o más de IgG por eritrocito. De la misma manera, si el anticuerpo específico es una IgA, como en algunos casos de anemia hemolítica autoinmune, la prueba es negativa, ya que el reactivo común no contiene anti-A.

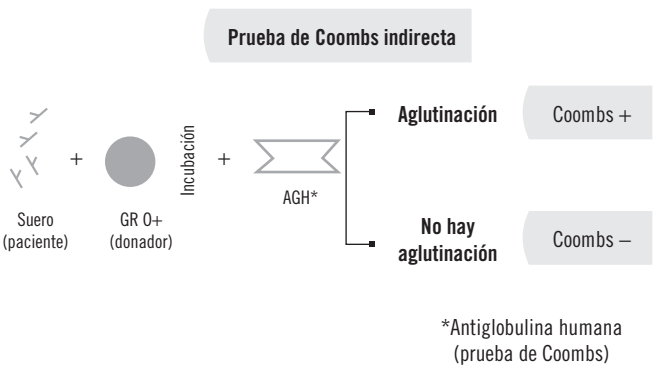


Figura 40-4. ¿Qué elementos integran la prueba de antiglobulina humana variante indirecta?

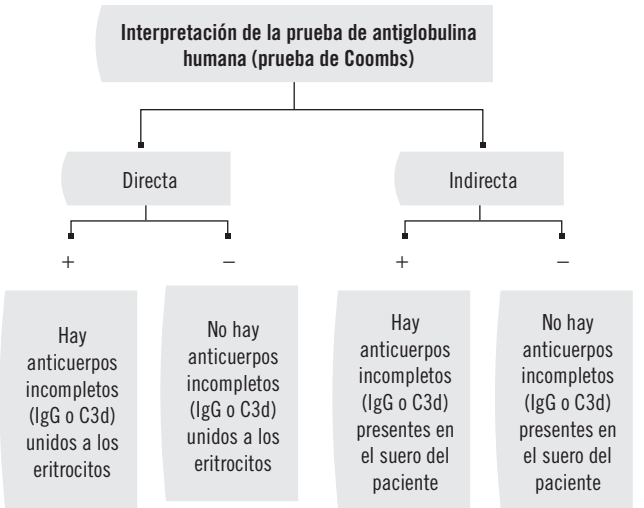


Figura 40-5. ¿Cómo se interpretan los resultados de ambas pruebas de la antiglobulina humana o de Coombs?

Prueba de Coombs indirecta

La prueba de antiglobulina de tipo indirecta es positiva (aglutinación) cuando hay anticuerpos incompletos libres en el suero.

Control de la prueba de antiglobulina (cuadro 40-5)

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 lo cual se 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 (fig. 40-6)

Los eritrocitos D+ sensibilizados se agregan a las pruebas de antiglobulina humana negativas, tanto las de tipo directa

Cuadro 40-5. ¿Cómo se preparan los eritrocitos para confirmar las pruebas de antiglobulina humana negativas?

Preparación de eritrocitos sensibilizados (control de Coombs)
1. Lavar cuatro veces, 1-2 ml de paquete globular, con solución salina normal
2. Preparar una dilución 1:8 o 1:16 de anti-Rh_o(D); diluir con solución salina o albúmina
3. Mezclar volumen a volumen
4. Incubar a 37°C por 30 min
5. Lavar dos veces al 5% con solución salina
6. Resuspender al 5% con solución salina
Varificación: 1 gota de la suspensión de eritrocitos al 5% + 2 gotas del suero de Coombs.
Resultado: aglutinación 2-3 cruces.

como las de la variedad indirecta, para confirmar el resultado. Cuando la aglutinación es positiva, se confirma que la prueba es una verdadera negativa. Si la aglutinación es negativa se trata de una prueba falsa negativa.

Interpretación de las pruebas cruzadas (fig. 40-7)

El resultado que se puede obtener en las pruebas cruzadas es de compatibilidad o incompatibilidad.

La mayor parte de éstas es compatible en la práctica diaria y es el resultado que se obtiene cuando la tipificación del grupo ABO y Rh_o se realiza correctamente y además se ha seleccionado la unidad de sangre o componente apropiados.

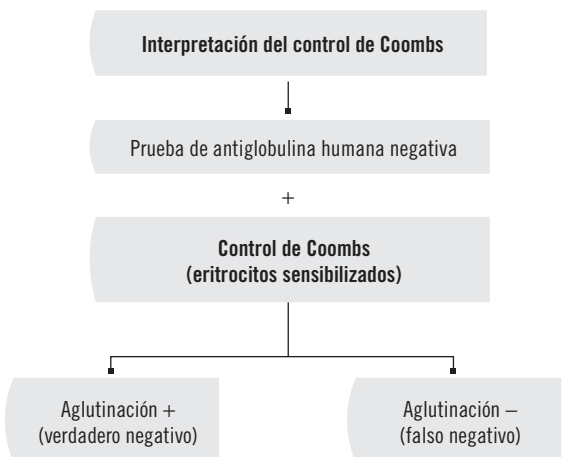


Figura 40-6. ¿Cómo se interpretan los resultados del control de la prueba de antiglobulina humana?

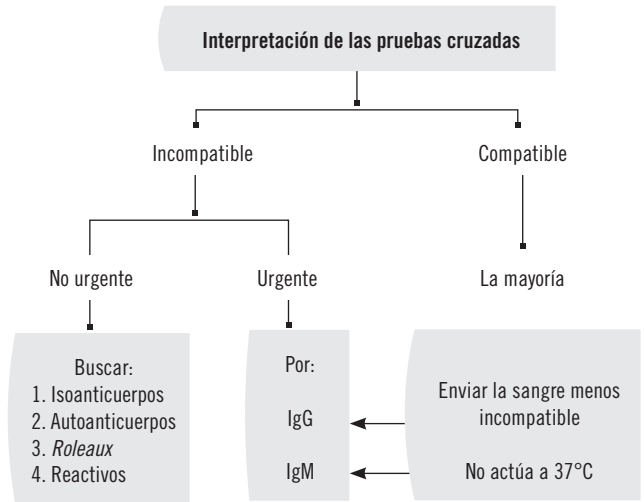


Figura 40-7. ¿Cuál es la decisión en el banco de sangre cuando una unidad es incompatible?

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 seleccionadas.

La urgencia para transfundir determina 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 es imperioso determinar si se debe a anticuerpos fríos o calientes, tras verificar 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 dificulta la tipificación del grupo ABO y en general las pruebas de laboratorio que se llevan a cabo a temperatura ambiente. En estos casos, la muestra de sangre se debe colectar y mantener a 37°C y los eritrocitos lavarse con solución salina normal a 37°C varias veces para eliminar el plasma. Lo más frecuente es que su especificidad sea anti-I.

Por el contrario, cuando es un anticuerpo que actúa a 37°C o en la fase de antiglobulina humana, se debe seleccionar la o las unidades que sean "menos incompatibles". Por su espectro térmico, estos anticuerpos hacen difícil la tipificación del Rh_o(D).

Es diferente el caso cuando las condiciones son electivas y hay tiempo para estudiar la causa de la incompatibilidad observada en las pruebas cruzadas. Entonces 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 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 ocasiona un isoanticuerpo.

Ambos son anticuerpos irregulares y con la temperatura a la cual actúan es posible reconocer si son clínicamente significativos o no.

Un resultado positivo en el tubo de autocontrol del suero del receptor indica la presencia de un autoanticuerpo, cuando es positivo, y la de un isoanticuerpo cuando es negativo.

Según sea la temperatura a la cual se detecta, puede determinarse si es clínicamente significativo o no. Cuando se halla 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 lo identifica mediante 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 casi siempre infructuosa. En cambio, en el caso de un anticuerpo (isoanticuerpo o autoanticuerpo), que reacciona a temperatura ambiente (18 a 22°C), dado que no tiene importancia clínica, no se estudia. Aunque son anticuerpos que reaccionan *in vitro* e interfieren con las pruebas serológicas, no tienen ningún efecto *in vivo*.

Selección de la sangre y sus componentes para transfusión (cuadros 40-6 a 40-9)

Una vez comprobado que las unidades de sangre son negativas para enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre, se seleccionan la o las unidades de sangre compatibles para los receptores.

De preferencia, éstas se seleccionarán siempre del mismo grupo sanguíneo (grupo idéntico). Cuando no esté disponible, se deben emplear sangre o componentes de grupo sanguíneo ABO y Rh_o compatibles; por ejemplo: el receptor de grupo sanguíneo A o B puede recibir paquete globular de grupo O (denominado "donador universal"). Por su parte, el receptor de grupo AB puede recibir paquete globular de cualquier grupo; en realidad, los individuos cuyo fenotipo es AB se conocen como "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 grupo O, se aplica tan sólo a los eritrocitos o paquete globular, no a la sangre total.

Los receptores Rh_o negativos deben recibir sangre o componentes con eritrocitos Rh_o negativos y sólo en casos de urgencia o en casos médicamente justificados deben recibir sangre Rh_o positiva, siempre y cuando el receptor no esté previamente sensibilizado.

Como los anticuerpos anti-D, del sistema Rh_o, no son naturales y por tanto no están presentes normalmente en su plasma, cuando se transfunde sangre Rh_o positiva a un receptor Rh_o negativo no se observa ningún daño inmediato, pero posteriormente 70% de estos receptores produce anti-D (se sensibilizan), lo que no es deseable, en particular en mujeres jóvenes, en etapa reproductiva, en cuyos productos puede conducir al desarrollo de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Cuadro 40-6. ¿Cuál es la frecuencia de grupos sanguíneos ABO y Rh_o 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 sea el mestizaje en la población en que se practiquen.

Cuadro 40-7. ¿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

Cuadro 40-8. ¿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 40-9. ¿Qué debe transfundirse en el sistema Rh_o?

Transfundir		
Paciente	1ª opción	2ª opción
Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo
Rh negativo	Rh negativo	Rh positivo*

*Si no existe sensibilización previa.

En una urgencia médica, cuando se conoce el grupo sanguíneo ABO y Rh_o del paciente, se entrega del mismo grupo si está disponible; en cambio, si se desconoce, el paciente debe recibir paquete de glóbulos rojos O Rh_o(D) negativos, la opción más segura. Si no hay y la situación es grave, se deben transfundir glóbulos rojos de tipo O positivo.

Hay más flexibilidad al seleccionar componentes con plasma y concentrados plaquetarios. En condiciones ideales, todos los componentes deben ser del grupo idéntico o específico. El plasma AB, en el que no hay 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 rara vez causa problemas, excepto en niños muy pequeños, o en los casos ocasionales de pacientes hemofílicos sometidos a múltiples transfusiones.

La transfusión de otros productos sanguíneos que contienen plasma del 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 considerársela como la última opción para transfundir.

BIBLIOGRAFÍA

Downes KA, Schulman IA. Pretransfusion testing. Roback JD, editor. Technical manual. 16th ed. Bethesda, MD, USA: American Association of Blood Banks, 2008;437-463.

Galel S. Transfusion medicine. In: Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

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. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/003ssa23.html

Mintz DP, ed. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 2nd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2005.

Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine blood. 11th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2005 (reprinted 2006).

Reid ME. Erythrocyte antigens and antibodies. In: Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill, 2010;2247-2268.

Rodríguez-Moyado R, Quintanar-García E, Mejía-Arregui M. El banco de sangre y la medicina transfusional. Distrito Federal, México: Ed. Médica Panamericana, 2004.

Capítulo 41

Terapia con componentes sanguíneos

José Carlos Jaime Pérez

LA DONACIÓN DE SANGRE

La donación de sangre debe ser alentada por el altruismo, sin ningún interés secundario. El donador debe reunir una serie de requisitos físicos y contestar de manera satisfactoria un cuestionario acerca de actividades de alto riesgo para garantizar la ausencia de agentes infecciosos. Una vez donada, la sangre se somete a diversos estudios a fin de descartar la presencia de patógenos, en particular los virales, como el virus de la hepatitis B o C y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La información necesaria para la donación de sangre, así como para su transfusión, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos", se puede encontrar en la siguiente dirección electrónica: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/003ssa23.html.

LA 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 paquete globular o concentrado de glóbulos rojos, el concentrado plaquetario y el plasma fresco congelado (cuadro 41-1).

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 venipuntura 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 entre 7 y 10 min. Por lo general se extraen 450 ml y se mezclan con 63 ml de anticoagulante (compuesto de adenina, citrato y dextrosa [ACD]) para su conservación 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 se centrifuga 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 bien CPDA-1 (citrato, fosfato, dextrosa, adenina), que 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 del amonio y la disminución del pH. En particular, los glóbulos rojos sufren cambios

Cuadro 41-1. Componentes sanguíneos más usados y sus indicaciones

Componente	Composición	Volumen	Indicaciones y respuesta
Sangre total	Eritrocitos y plasma (Hto, 40%); leucocitos y plaquetas no funcionales	500 ml	Aumentar la masa de eritrocitos y el volumen plasmático (plasma deficiente en los factores lábiles V y VIII); en el tratamiento de la anemia hipovolémica, transfusión masiva y exsanguinotransfusión en recién nacidos
Concentrado de eritrocitos o paquete globular	Eritrocitos, plasma reducido, leucocitos y plaquetas no funcionales	250 ml	Aumentar la masa de eritrocitos en anemia sintomática; 10 ml/kg elevan el hematócrito en 10% en pacientes de 70 kg
Eritrocitos leucorreducidos; paquete globular desleucocitado	>85% del volumen original de eritrocitos; $<5 \times 10^6$ leucocitos	>85% del volumen original	Aumentar la masa de eritrocitos; $<5 \times 10^6$ leucocitos, para disminuir el riesgo de inmunización a los antígenos HLA leucocitarios, o la transmisión de CMV Prevenir la reacción febril
Concentrados plaquetarios	Plaquetas ($>5.5 \times 10^{10}$/unidad); eritrocitos, leucocitos, plasma	50 ml	Sangrado por trombocitopatía; 1 unidad/10 kg aumenta la cuenta plaquetaria en 7 500/µl a la hora y en 4 500/µl a las 24 h
Plaquetas, aféresis	Plaquetas ($>3 \times 10^{11}$/unidad); eritrocitos, leucocitos, plasma	300 ml	Igual que para los concentrados plaquetarios; equivale a 6 concentrados plaquetarios; en el estado refractario se emplean plaquetas HLA-compatibles. Incrementa la cuenta plaquetaria en >30 000/µl
Plasma fresco congelado (PFC)	Contiene todos los factores de coagulación Una unidad internacional de cada factor/ml	200 ml	Tratamiento de algunos problemas de coagulación; 10 ml/kg de PFC elevan los niveles de factores en un máximo de 25%
Crioprecipitado, factor antihemofílico	Fibrinógeno; factores VIII y XIII; factor de von Willebrand	15 ml	Deficiencia de fibrinógeno, 1 unidad/5 kg eleva el fibrinógeno en 70 mg/100 ml; deficiencia de factor XIII; en algunos casos de hemofilia A, enfermedad de von Willebrand; goma de fibrina

en los planos molecular y estructural de su membrana, que conducen a la pérdida de la viabilidad en algunos de ellos. El cambio bioquímico más notable es la disminución del 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 disminución se acompaña de una mayor dificultad en la liberación del oxígeno a los tejidos por un incremento de 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 luego de la transfusión, aunque a las 4 h de transfundidos los glóbulos rojos ya han recuperado la mitad de su 2,3-DPG.

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 36 a 44% de hematócrito. 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 existe 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 la búsqueda de agentes infecciosos suele ser mayor; sin embargo, el uso de sangre total con menos de siete días de haber sido extraída está justificado en la exsanguinotransfusión en recién nacidos con hiperbilirrubinemia grave, resultado de la enfermedad hemolítica neonatal 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 sangrado agudo activo con pérdida mayor de 25% del volumen sanguíneo; no obstante, 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 paquete. La sangre total almacenada por más de 24 h casi no tiene plaquetas funcionales ni granulocitos viables, y las concentraciones de factores V y VIII están disminuidas. La sangre total no está indicada en pacientes con anemia crónica, los cuales suelen tener un volumen intravascular normal.

Es importante recordar que de manera práctica el volumen sanguíneo total de un individuo se calcula en 70 ml/kg, de tal manera que un paciente de 70 kg posee aproximadamente 5 L de sangre; el volumen plasmático se estima en 40 ml/kg, en este caso 2.8 L.

Dosis y administración

En un adulto de 70 kg cada unidad eleva la hemoglobina (Hb) en 1 g/100 ml y el hematócrito a 3 a 4%; en pacientes pediátricos se obtiene la misma elevación al transfundir 8 ml/kg; como todos los productos sanguíneos, la sangre debe transfundirse mediante un filtro y en un tiempo máximo de 4 h.

Glóbulos rojos empaquetados o paquete globular

También llamado 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 hematócrito de 70 a 80% en soluciones de almacenamiento hasta por 35 días; posee la misma capacidad de transporte de oxígeno que la sangre total.

Indicaciones

El concentrado de glóbulos rojos está indicado en el tratamiento de la anemia normovolémica, en la cual sólo se requiere aumento de la masa de eritrocitos, como en la anemia crónica por insuficiencia renal, las neoplasias o en la anemia aplásica.

Contraindicaciones y precauciones

Los riesgos son los mismos que los señalados para la sangre total.

Administración

El paquete globular debe transfundirse por medio de un filtro estándar, con poros de 130 a 170 micras de diámetro; no se le deben agregar fármacos y en caso de gran viscosidad se puede diluir con 50 a 100 ml de solución salina añadida con rigurosa esterilidad.

Glóbulos rojos leucorreducidos

En ciertos pacientes es necesario administrar productos con un número considerablemente reducido de glóbulos blancos, los cuales se vinculan con distintas reacciones indeseables de la transfusión. Las indicaciones más claras para leucorreducir los concentrados de eritrocitos son tres: la prevención de la recurrencia de una reacción febril no hemolítica, casos en los que ya se presentó dicha reacción en dos ocasiones, ya que la tasa de recurrencia de la reacción febril es tan sólo de 10%, lo que no justifica el empleo 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 elegibles para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos o en candidatos a recibir un trasplante renal y la reducción del riesgo de transmisión viral, 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 micras y no es capaz de retener leucocitos, sino solamente 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 paquete globular debe contener $<5 \times 10^8$ leucocitos totales; en cambio, para prevenir la aloinmunización o reducir 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 esencial 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 su extracción) por medio de 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 1 h, para luego resuspenderlas manualmente; el plasma restante (200 ml) se utiliza como plasma fresco pobre en plaquetas o se congela en menos de 8 h después de la extracción la sangre, por lo que se conoce como plasma fresco congelado. Tanto el proceso de obtención como el de almacenamiento de plaquetas deben realizarse a una temperatura de 20 a 24°C. Las plaquetas deben agitarse 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 emplean en el tratamiento del sangrado 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 10 000/ml sin evidencia de sangrado, y cifras menores de 20 000/µl cuando existe sangrado mucocutáneo.

Contraindicaciones

Las plaquetas, en general, no deben emplearse en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, púrpura trombocitopénica trombótica o coagulación intravascular diseminada no tratada, excepto como medida extrema en casos en los que peligra la vida del sujeto. No se deben usar como profilaxis en casos de transfusión masiva o cirugía cardiaca; en estos casos es mejor guiar la reposición a partir de los resultados de laboratorio. Pueden no ser efectivas en casos secundarios a septicemia o hiperesplenismo.

Reacciones indeseables

La transfusión plaquetaria puede causar fiebre, escalofríos y reacciones alérgicas; este componente es el que se relaciona con un mayor número de efectos adversos. La fiebre no debe tratarse con ácido acetilsalicílico porque inhibe la función plaquetaria, sino con acetaminofeno. Las transfusiones frecuentes de plaquetas pueden causar aloinmunización a antígenos del sistema HLA de la clase 1, que se expresan en la superficie plaquetaria; esto da lugar al denominado "estado refractario", en el cual las transfusiones no producen ningún beneficio hemostático ni elevación de la cuenta plaquetaria. Aunque las plaquetas no expresan los antígenos del sistema Rh, se deben administrar plaquetas Rh negativas a mujeres Rh negativas en edad reproductiva, debido al riesgo de sensibilización a través de los eritrocitos que contaminan el concentrado plaquetario.

Aunque no es necesario que las plaquetas expresen los antígenos del sistema ABO, sí es preferible transfundir plaquetas compatibles con ese sistema (por lo que no se necesitan pruebas cruzadas para su transfusión); cuando deben administrarse a recién nacidos es necesario emplear plaquetas ABO compatibles. Los riesgos infecciosos son los mismos que para los otros componentes sanguíneos; riesgos adicionales particulares para las plaquetas son la contaminación y la proliferación bacteriana, debido a que durante su almacenamiento se mantienen a temperatura ambiente por varios días.

Dosis y administración

La dosis para un adulto trombocitopénico es de 6 a 10 concentrados plaquetarios según sea 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 1 unidad por cada 10 kg de peso corporal. En un adulto de 70 kg cada concentrado debe elevar la cuenta en 7 500/μl a la hora, y en 4 500/μl 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 esplenomegalia, los cuales disminuyen por lo menos 30% el incremento esperado. Es importante recordar que normalmente el 30% de la masa plaquetaria se encuentra almacenada o secuestrada en el bazo, y que lo mismo sucede con las plaquetas transfundidas.

Plaquetoféresis

Las plaquetas se obtienen en un periodo de 2 h por aféresis mediante un procesador celular, de preferencia de flujo continuo con dos accesos venosos: uno de salida y otro de retorno; el resultado es un concentrado equivalente a seis 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 considerables, 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 reduce de manera considerable el número de donadores necesarios, pues suelen ser suficientes dos o tres de ellos en el mediano y largo plazos para dar soporte plaquetario a un paciente, lo que a la larga se traduce en un considerable ahorro de tiempo y costos.

Indicaciones de las plaquetas obtenidas por aféresis

La disponibilidad de grandes cantidades de plaquetas en este componente ha elevado el nivel de seguridad hemostática en pacientes con enfermedades neoplásicas que reciben quimioterapia, radioterapia o ambas, en las que la toxicidad medular (y en particular la trombocitopenia secundaria a ésta) es el factor que limita la dosis. Se indican plaquetas compatibles a HLA obtenidas por plaquetoféresis en pacientes que desarrollan estado refractario, que se desencadena por la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos del sistema HLA de la clase I, como consecuencia de aloinmunización por transfusión. Este producto (plaquetas HLA compatibles) también se emplea para prevenir el desarrollo de aloinmunización en pacientes programados para un trasplante, como en los casos de anemia aplásica, o en pacientes que serán transfundidos de manera crónica.

Dosis y administración

En un adulto de 70 kg, una unidad de plaquetas obtenida por aféresis eleva la cuenta plaquetaria en 30 000 a 60 000 $\times 10^9$/L; se deben realizar pruebas de compatibilidad si el producto contiene más de 5 ml de eritrocitos. Se administra, como todo producto sanguíneo, por medio de un filtro estándar o, de preferencia, un filtro para leucorreducción. Los riesgos infecciosos son los mismos descritos para los demás componentes sanguíneos.

Plasma fresco congelado

El plasma está compuesto sobre todo por agua (91%), con 7% de proteínas y 2% de carbohidratos y lípidos; el plasma fresco congelado (PFC) se prepara a partir de sangre total, en 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 recomendado para pacientes con sangrado activo 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 o 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, sida y otros virus; tampoco debe emplearse 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 observado para la 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 de base. Es esencial vigilar el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTPa) para evaluar 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 existir compatibilidad en el sistema ABO. La dosis empleada es de 20 ml/kg/día, dividida en dos aplicaciones.

Crioprecipitado

Es un concentrado de ciertas proteínas plasmáticas, preparado al descongelar una unidad de PFC entre 1 y 6°C, que forma un precipitado blanco; el plasma sobrenadante es extraído y se dejan sólo 15 ml para resuspender el crioprecipitado. Si no se va a transfundir de inmediato, se debe congelar 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 de von Willebrand.

Indicaciones

Está indicado en hemofilia A, deficiencia congénita o adquirida de fibrinógeno (fibrinógeno <80 a 100 mg/100 ml), deficiencia de factor XIII, CID de cualquier origen, enfermedad de von Willebrand (excepto la tipo IIIb), sangrado relacionado con uremia y en la preparación de la goma de fibrina para hemostasis 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; representa el mismo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas que el PFC; cuando se emplea a dosis elevadas, debe vigilarse la concentración de fibrinógeno, ya que puede haber hiperfibrinogenemia con riesgo de tromboembolismo.

Dosis y administración

Cuando se planea como profilaxis un procedimiento invasivo en un paciente con una concentración de fibrinógeno <100 mg/100 ml, se debe administrar crioprecipitado a una dosis de una bolsa por cada 5 kg de peso; cuando lo que se necesita es reponer el factor de von Willebrand, la dosis debe ser una bolsa por cada 10 kg de peso; por último, para reponer la actividad procoagulante del factor VIII se debe tomar en cuenta que cada bolsa eleva 2% dicha actividad. El crioprecipitado se descongela a 37°C justo antes de transfundirlo y se administra por medio de un filtro estándar, sin pruebas de compatibilidad. Después de su descongelación se debe transfundir en menos de 6 h.

Concentrado de factor VIII

Se prepara por fraccionamiento industrial de plasma fresco congelado justo después de la flebotomía proveniente hasta de 20 000 donadores; existen varias preparaciones que difieren en cuanto a la pureza de la proteína y el método de

inactivación viral empleado. 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 al factor VIII y contiene fibrinógeno y otras proteínas.

Concentrado de alta pureza

Más de 90% de la proteína, antes de 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 viral. La vida media es de 8 a 12 h y disminuye por consumo si existe sangrado activo 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 sangrado activo o como profilaxis en procedimientos quirúrgicos.

Contraindicaciones y riesgos

Las dosis altas de concentrados de pureza intermedia pueden elevar 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, náusea, debilidad y urticaria.

Dosis y administración

Una unidad internacional (UI) es la actividad coagulante de factor VIII presente en un mililitro de plasma humano normal de menos de 1 h de extraído; el número de unidades por administrar se calcula de acuerdo con el porcentaje de actividad deseado, para lo cual existen varias fórmulas. El concentrado se administra, previa filtración, como un bolo intravenoso cada 8 a 12 h, o en infusión continua durante 12 h.

Albúmina

La albúmina se obtiene del plasma separado de la sangre total o del plasma colectado 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 osmolaridad 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. Se debe usar con cuidado en pacientes con riesgo de sobrecarga circulatoria, quienes pueden presentar fiebre, bochornos, urticaria, escalofrío y cefalea.

La albúmina no necesita administrarse por medio de 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 20% de los pacientes, según la población estudiada (cuadro 41-1). Los efectos adversos se dividen en complicaciones inmunológicas y no inmunológicas, de acuerdo con sus manifestaciones, y en agudas y crónicas, según sea 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 ser inespecíficos o diagnósticos. Sin embargo, con excepción de la reacción urticarial alérgica y las reacciones febriles no hemolíticas, todas las demás son potencialmente fatales y requieren tratamiento urgente. Por ello es esencial vigilar de cerca al paciente transfundido, para detectar evidencia temprana de una reacción transfusional aguda. En un paciente inconsciente o anestesiado, la hipotensión o un sangrado incontrolado 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, se debe detener 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 medicamento antipirético, sobre todo acetaminofeno; en caso de alergia basta con administrar un antihistamínico, como el clorotrimetón. 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; este tipo de errores se conoce como errores clericales e incluye la obtención de la muestra de sangre de la persona equivocada, el envío de una unidad distinta a la solicitada, identificación incorrecta del donador o del receptor, determinación incorrecta del grupo sanguíneo, administración de una unidad de sangre equivocada y transfusión a un receptor distinto, reportada con una frecuencia de 1/14 000 (Estados Unidos) a 1/18 000 (Reino Unido).

Entre las complicaciones no inmunológicas la más grave es la transmisión de agentes infecciosos, principalmente virales. En el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) oscila entre 1/1 000 000 y 1/700 000; para el virus de la hepatitis C es de 1/1 600 000; para el virus de la hepatitis B el riesgo es de 1/150 000 y para el virus de la hepatitis A de 1/1 000 000 de unidades transfundidas. Es necesario aclarar que las estimaciones citadas son válidas para las instituciones que realizan la búsqueda de los ácidos nucleares virales (método NAT, *nuclear acid testing*) y el riesgo es considerablemente mayor en los bancos de sangre que todavía usan el método enzimático que detecta la presencia de anticuerpos contra los virus mencionados, es decir, los ensayos basados en la técnica ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) (cuadro 41-2); 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 y resulta en una falta del incremento esperado de la hemoglobina, ictericia y fiebre de bajo grado, y prueba de Coombs directa positiva. El antígeno involucrado suele pertenecer al sistema Rh.

En los pacientes con una inmunodeficiencia grave, ya sea congénita, adquirida o yatrógena por quimioterapia o radioterapia, como en los individuos sometidos a un trasplante, sobre todo de progenitores hematopoyéticos, sujetos que padecen enfermedad de Hodgkin y leucemia aguda de cualquier variedad, existe el riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped, con una mortalidad superior a 90%; afortunadamente, su prevención es relativamente sencilla y consiste en irradiar todos los productos sanguíneos administrados a estos pacientes, lo que evita la expansión clonal de los linfocitos T, causantes de esta complicación.

Cuadro 41-2. Complicaciones de la transfusión de productos sanguíneos

Agudas
Categoría 1: Reacciones leves
Reacciones alérgicas urticariales leves
Categoría 2: Reacciones moderadamente graves (1%)
Reacción febril (acetaminofeno)
Urticaria (antihistamínicos)
Escalofrío (dexametasona IV)
Categoría 3: Reacciones graves que ponen en riesgo la vida
Hemólisis intravascular aguda (errores humanos)
Contaminación bacteriana y choque séptico
Sobrecarga de volumen
Reacciones anafilácticas, principalmente contra la IgA
Lesión pulmonar relacionada con la transfusión
Tardías (dos categorías):
Infecciones transmitidas por transfusión:
VIH-1 y VIH-2
HTILV-1 y 11
Hepatitis viral B y C
Sífilis
Enfermedad de Chagas
Paludismo
Citomegalovirus
Infecciones raras: p. ej., parvovirus humano B-19 y hepatitis A
Otras, que pueden ocurrir días, meses o años después de la transfusión, e incluyen:
Reacción hemolítica retardada (una a dos semanas)
Púrpura postransfusión (una semana)
Enfermedad de injerto contra huésped (tres a 30 días)
Sobrecarga de hierro en pacientes en un régimen de transfusión crónica (años)

EFECTOS INMUNOMODULADORES 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 espectro de reacciones a la transfusión,

debido a que una vez transfundidos permanecen activos fisiológica, química e inmunológicamente.

Existen dos grandes tipos de efectos inmunomoduladores de la transfusión: los relacionados con infecciones bacterianas posoperatorias y los que evalúan el efecto de la transfusión en la recurrencia de tumores, sobre todo de colon y recto. El aumento de ambos efectos es resultado de diversos mecanismos de inmunosupresión. Un efecto adicional muy importante es el que se refiere a la inducción de tolerancia inmune a aloinjertos (en particular renales).

Para disminuir los efectos inmunomoduladores de la transfusión, algunos países han implementado un programa de leucorreducción universal en el que todos los productos sanguíneos, sin excepción, se transfunden por medio de un filtro; con esto se reduce entre 90 y 99% el número de leucocitos infundidos, ya que a ese nivel no ejercen efectos de modulación de la respuesta inmune. La desventaja de esta medida es el costo agregado a cada transfusión, de aproximadamente 30 dólares.

La transfusión >5 paquetes de glóbulos rojos (PGR) a niños con leucemia linfoblástica aguda resultó ser un factor importante para la predicción de muerte y recaída. Para las plaquetas, la importancia máxima se observó cuando se transfundieron más de 30 concentrados plaquetarios (CP). Cuando ambos, PGR y CP, se consideraron, la importancia máxima para la predicción de muerte se observó con la transfusión de >30 productos sanguíneos. Por lo tanto, el número de productos sanguíneos transfundidos parece estar significativamente relacionado con las tasas de supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda.

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: Williams Hematology. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2159-2173.

Gottschall J, editor. Blood transfusion therapy. A physician's handbook. 8th ed. USA: AABB Press, Bethesda, MD, 2005.

Jaime-Perez JC, Colunga-Pedraza PR, Gomez-Almaguer D. Is the number of blood products transfused associated with lower survival in children with acute lymphoblastic leukemia? Ped Blood Cancer, 2011.

Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. United Kingdom: Balckwell Publishing, 2005.

World Health Organization. The clinical use of blood handbook. Geneva: WHO, 2001;21-71.

Capítulo 42

Guías para la transfusión de productos sanguíneos

José Carlos Jaime Pérez

GENERALIDADES DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

A pesar de que cada año se recolectan más de 75 millones de unidades de sangre en el mundo, las indicaciones para transfundir eritrocitos son todavía controversiales, ya que no hay estudios de oxigenación tisular que guíen la decisión de transfundir.

La sangre total, por ejemplo, se indicaba con anterioridad para pacientes con pérdidas agudas graves 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 1960, estableció claramente que la mayor parte de la sangre debe fraccionarse en sus componentes con el fin de beneficiar a la mayor cantidad de pacientes posible. En consecuencia, el plasma excedente del que se congela debe procesarse para obtener derivados industriales, como IgG, albúmina, factor VIII, y otros.

Debido a que las indicaciones para transfundir dependen de las condiciones clínicas de cada paciente, entre ellas la edad, enfermedades previas, grupo sanguíneo, disponibilidad del componente necesario, etc., 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 las decisiones con respecto a cada producto sanguíneo; las guías más aceptadas se presentan a continuación.

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/100 ml o Hto <21%.
   - **b.** Individuos asintomáticos con factores de riesgo cardiopulmonar o cerebrovascular con Hb = 7 a 9 g/100 ml.
   - **c.** Sujetos con riesgo de isquemia asintomática, o afección vascular o pulmonar, para mantener los niveles de hemoglobina ≥10 g/100 ml.
2. Disminución del porcentaje (<30 a 50%) de hemoglobina S en pacientes con drepanocitosis.
3. En personas en el perioperatorio es óptimo mantener una Hb ≥10 g/100 ml, aunque esto no se aplica a todos los individuos 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 concentraciones de Hb ≥10 g/100 ml.
3. Los individuos previamente sanos pueden tolerar hemoglobinas de 7 a 8 g/100 ml debido a que el gasto cardiaco no aumenta significativamente hasta que los niveles de hemoglobina son <7 g/100 ml.

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/μl.

2. Uso profiláctico: en casos con trombocitopenia grave.
   a. En situaciones de sangrado agudo si la cuenta es <50 000/μl.
   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/μl.

Contraindicaciones de la transfusión

1. Púrpura trombocitopénica trombótica.
2. Trombocitopenia inducida por heparina.
3. Las hemorragias espontáneas no suelen ocurrir con recuentos plaquetarios mayores de 10 000/μl.
4. Existe evidencia de estudios aleatorizados de no indicar transfusiones profilácticas con valores menores de 10-20 000/ μl en casos de hemorragia en sujetos con los siguientes diagnósticos.
   a. Leucemia linfoblástica aguda.
   b. Leucemia promielocítica aguda.
   c. Trasplante de derivados hematopoyéticos.
   d. Púrpura trombocitopénica inmune crónica estable.
   e. Defectos en la función plaquetaria.
   f. Coagulación intravascular diseminada.
   g. *Bypass* cardiovascular.
5. No existe evidencia o una 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 grave si se aplica suficiente presión en el área después del procedimiento.
2. Para punciones lumbares, anestesia epidural, inserción de accesos periféricos, biopsias hepáticas o transbronquiales, laparotomía o procedimientos similares, la cuenta debe aumentarse al menos a 50×10^9/L.
3. En operaciones de áreas críticas como cerebro u ojos se debe elevar la cuenta al menos a 100×10^9/L.
4. No debe asumirse que el recuento plaquetario aumentará sólo por administrar los concentrados plaquetarios y se recomienda vigilar dichas cifras.
5. En pacientes con trombocitopenia autoinmune las transfusiones se reservan en casos de sangrado gastrointestinal o genitourinario graves que amenacen la vida y se requieren cantidades mayores de concentrados debido a la disminución de la sobrevida 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 a 100 mg/100 ml.
   b. Considerar crioprecipitados si el fibrinógeno <125 mg/100 ml con hemorragia masiva sin lograr hemostasia.
4. Coagulación intravascular diseminada (CID).
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. El INR (*International Normalized Rate*) es un índice que estandariza la proporción en que un tiempo de coagulación se prolonga en relación con el control, por ejemplo, 2:1, 3.5:1, etc. y que se emplea para ajustar la dosis de anticoagulantes como la warfarina y derivados.

Transfusión masiva

Es la sustitución del volumen sanguíneo total del paciente o más en un periodo menor de 24 h. También se puede definir por la reposición del 50% del volumen sanguíneo en 3 h, o por una velocidad de transfusión sanguínea de 150 ml/min en los casos de choque hemorrágico.

Indicaciones de transfusión de concentrados eritrocitarios en transfusión masiva

1. Mantener un nivel de hematócrito >20% en pacientes sin enfermedad cardiaca, 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/µl se recomienda administrar 6 unidades de concentrados plaquetarios o uno por cada 10 kg de peso.
4. En casos de sangrado continuo, se recomienda utilizar plasma fresco congelado y crioprecipitado, con el fin de lograr un nivel de fibrinógeno en plasma >1.0 g/L.

GUÍAS PARA LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y SUS DERIVADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Concentrados eritrocitarios

Transfusión intrauterina

Son indicaciones de transfusión las siguientes:

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

Los valores transfusionales sugeridos para pacientes pediátricos menores de cuatro meses de edad son los siguientes.

1. Anemia dentro de las primeras 24 h: Hb, 12 g/100 ml, Hct <36%.
2. Pérdida acumulada de sangre: >10% volumen total por una semana.
3. Neonatos en cuidados intensivos: Hb 12 g/100 ml.
4. Hemorragia aguda: >10% del volumen estimado.
5. Dependencia crónica de oxígeno: Hb, 11 g/100 ml.
6. Anemia tardía, paciente estable: Hb, 7.0 g/100 ml.

Son indicaciones de transfusión:

1. Exsanguinotransfusión.
2. Hiperbilirrubinemia grave.
3. Eritroblastosis fetal.
4. Incompatibilidad del sistema ABO.

Hemoglobinopatías

Las siguientes son indicaciones de transfusión:

1. Anemia de células falciformes/drepanocitosis.
   - **a.** *Top up*, o de reposición, para mantener una hemoglobina ≥10 g/100 ml:
     - i. Secuestro hepático o esplénico.
     - ii. Crisis aplásica.
   - **b.** Para disminuir la hiperviscosidad en los siguientes casos, usada como exsanguinotransfusión.
     - i. Síndrome de dolor torácico agudo.
     - ii. Infarto.
     - iii. Priapismo.
     - iv. Insuficiencia hepática.
     - v. Síndrome mesentérico.
   - **c.** Hipertransfusión.
     - i. Accidente cerebrovascular (prevenir recurrencia).
     - ii. Insuficiencia renal.
     - iii. Enfermedad pulmonar crónica por *sickling*.
     - iv. Úlceras en extremidades inferiores.
     - v. Osteonecrosis.
2. Talasemia mayor.
   - **a.** Mantener los valores de hemoglobina en un promedio de 12 g/100 ml.
   - **b.** Mantener los valores pretransfusionales habituales ≥9 a 10 g/100 ml.

Apoyo transfusional en trasplante de células hematoprogenitoras, anemia aplásica y enfermedades malignas hematológicas

Las indicaciones de transfusión son las siguientes:

- **a.** En pacientes sintomáticos con aplasia medular se recomienda transfundir en caso de tener valores de Hb <7.0 g/100 ml. Se debe llevar a ≥10.09 g/100 ml.
- **b.** Administración de concentrado eritrocitario irradiado para evitar enfermedad de injerto contra huésped.
- **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.

Apoyo transfusional en anemia aplásica y enfermedades malignas hematológicas

Las siguientes son indicaciones de transfusión:

1. Recuento plaquetario $<10 \times 10^9$/L.
2. Recuento plaquetario $<20 \times 10^9$/L en presencia de uno de los siguientes.
   - **a.** Mucositis grave.

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. Recuento plaquetario de 20 a 40×10^9/L en presencia de uno de los siguientes:

a. Coagulación intravascular diseminada con tratamiento de inducción por leucemia.
b. Hiperleucocitosis grave.
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 <0.8 a 1.0 g/L.
2. Tiempos de coagulación prolongados.

Plaquetas

Transfusión intrauterina

Son indicaciones de transfusión las siguientes:

1. Corrección de trombocitopenia fetal causada por aloinmunización.
2. Tratamiento de *hydrops fetalis* antes del parto y permitir mayor maduración del producto hasta una edad viable (36 a 37 semanas).

Transfusión en recién nacidos

A continuación se indican los valores de plaquetas sugeridos para pacientes pediátricos menores de cuatro meses de edad:

1. Neonato de pretérmino, con sangrado: 50×10^9/L.
2. Neonato de pretérmino o de término enfermo, sin sangrado: 30×10^9/L.
3. Neonato de pretérmino o de término estable, sin sangrado: 20×10^9/L.

Las indicaciones de transfusión son las siguientes:

1. Trombocitopenia.

a. Mantener niveles mayores de 20×10^9/L.

2. Trombocitopenia neonatal aloinmune.

a. Mantener cifras mayores de 30×10^9/L.

3. Apoyo transfusional en cirugía cardiaca.

a. Administrar en caso de sangrado trombocitopénico o en casos de disfunción plaquetaria.

3. Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

a. Mantener concentraciones $>100 \times 10^9$/L en casos de deficiencia de factores de la coagulación relacionados.

4. Coagulopatías adquiridas.

a. Coagulación intravascular diseminada.

i. Indicada en caso de trombocitopenia grave.

b. Enfermedad por insuficiencia hepática.

i. Se recomiendan niveles $>50 \times 10^9$/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 cumarínicos.
ii. Uso profiláctico: TP o TTPa >1.5 veces el tiempo medio normal.

c. Uso de crioprecipitado o concentrados de 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 a 20 ml/kg y vitamina K intravenosa.

3. Recién nacidos 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 de von Willebrand en situaciones excepcionales.

Contraindicaciones:

1. En la hipovolemia como forma de restaurar el volumen intravascular.
2. Prevención de hemorragia interventricular en recién nacidos de 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

AuBuchon JP. Clinical considerations in transfusion practice. In: Brecher EM. Technical manual. 17th ed. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks Press, 2010;569-612.

Gottschall J, editor. Blood transfusion therapy. 9th ed. Bethesda: AABB Press, 2010.

Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Br J Haematol 2007;370:439-448.

Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11th 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.

Lerner NB, Refaai MA, Blumberg N. Red cell transfusion. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2287-2300.

Stronceck DF, Rebulla P. Platelet transfusions. Br J Haematol, 2007; 427-438.

Capítulo 43

Aspectos prácticos de la transfusión de la sangre y sus fracciones

José Carlos Jaime Pérez

Cuadro 43-1. Recomendaciones generales para transfundir productos sanguíneos

Transfundir todo producto sanguíneo a través de un filtro
Usar un filtro estándar, de 130 a 170 micras, o uno especial de 30 micras después del segundo episodio de reacción febril y en pacientes elegibles para recibir un trasplante
No mezclar con ninguna otra cosa que no sea solución salina fisiológica
Transfundir en <4 h
Para prevenir la reacción febril debe contener $<5 \times 10^8$ leucocitos
Menor transmisión de enfermedades virales con $<5 \times 10^6$ leucocitos
El paquete de eritrocitos leucorreducidos debe tener $<1 \times 10^6$ glóbulos blancos por unidad

Cuadro 43-2. Clasificación del sangrado agudo en un paciente de 70 kg de peso

I:	<15% (750 ml); no transfundir, excepto si existe anemia previa, insuficiencia cardiaca o enfermedad respiratoria
II:	15-30% (800-1 500 ml); cristaloides, coloides sintéticos
III:	30-40% (1 500-2 000 ml); cristaloides, coloides y eritrocitos
IV:	>40% (>2 000 ml); reemplazo urgente, incluidos los eritrocitos

Cuadro 43-3. Fisiología de la anemia aguda y sus mecanismos compensatorios

Estimulación del sistema nervioso adrenérgico
Liberación de hormonas vasoactivas
Resorción del intersticio al espacio intravascular
Paso de líquido del espacio intracelular al extracelular
Hiperventilación
Activación del sistema renina-angiotensina
Aumento en la resistencia vascular periférica
Redistribución del flujo sanguíneo
Normalización del gasto cardiaco
Aumento del retorno venoso al lado derecho del corazón
Incremento del volumen de eyección ventricular derecho
Aumento de la frecuencia cardiaca
Distensión del lecho vascular pulmonar
Incremento del volumen de retorno al lado izquierdo del corazón
Aumento del volumen de eyección + incremento de la frecuencia cardiaca = aumento del gasto cardiaco

Cuadro 43-4. 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 sobrevida ≥75% a las 24 h
Hemoglobina libre <1% de la masa de eritrocitos en la unidad
GR desleucocitados o leucorreducidos: $<1 \times 10^6$ por unidad
Una unidad debe contener al menos 45 g de Hb de los eritrocitos
Regenerar 2,3-DPG en el receptor puede requerir dos a tres días
Un paquete de eritrocitos puede tener 35 a 64 g de Hb

Cuadro 43-5. 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 determinarse clínicamente
Factores que determinan este nivel:
Hb: concentración de Hb DO_2: liberación de O_2 FIO_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 43-6. Consideraciones para el uso clínico de los eritrocitos

Se pueden transfundir sin problemas 1 000 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 deben administrarse soluciones glucosadas por la misma vía IV, ya que puede relacionarse con hemólisis
No deben utilizarse por la misma vía soluciones con calcio, como el Hartman, dado que puede precipitar la formación de coágulos

Cuadro 43-7. Transfusión de acuerdo con 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/100 ml
Transfundir 2 unidades si la Hb es ≤7.0 g/100 ml
Entre 7.0 y 10.0 g/100 ml no transfundir en sangrado agudo
Considerar la decisión en >65 años, o pacientes con enfermedad cardiovascular o respiratoria adjunta
En anemias crónicas, mantener la Hb ≥10.0 g/100 ml es ideal para la calidad de vida

Cuadro 43-8. Usos clínicos de las plaquetas

Prevención y tratamiento del sangrado en la trombocitopenia no inmune
Sangrado con recuento plaquetario normal y disfunción plaquetaria
Identificar causa de la trombocitopenia: producción, destrucción, secuestro
Un concentrado eleva 7 500 plaquetas por µl/70 kg a la hora
Un concentrado eleva 4 500 plaquetas por µl/70 kg a las 24 h
Se almacenan hasta por cinco días en agitación continua a 22°C
Debido a lo anterior es el producto que más se contamina con bacterias

Cuadro 43-9. Indicaciones para la transfusión de plaquetas

Plaquetas <10 mil/µl: transfundir
Plaquetas <20 mil/µl: observar y vigilar sangrado mucocutáneo
El riesgo de hemorragia aumenta en las siguientes situaciones clínicas: Fiebre Sepsis Hipotensión Esplenomegalia Fármacos

Cuadro 43-10. Recuento plaquetario adecuado según sean el procedimiento o la situación clínica

>50 000/µl: punción lumbar, anestesia epidural, endoscopia con biopsia, catéter vascular, biopsia transbronquial, o hepática, laparotomía
>100 000/µl: cirugía en sitios críticos: cerebro, ojos, laparotomía exploradora, toracotomía, etc.
Transfusión masiva: la cuenta es de 50 000/µl con dos volúmenes sanguíneos transfundidos debido a la dilución y transfusión de plaquetas refrigeradas, no funcionales
El recuento de plaquetas no debe ser <50 000/µl en sangrado agudo
≥100 000/µl en pacientes politraumatizados y en traumatismo del SNC

Cuadro 43-11. Observaciones aplicables a la transfusión de plaquetas

Idealmente, las plaquetas deben ser compatibles en el sistema ABO
La incompatibilidad ABO es aceptable, aunque disminuye 30% la efectividad
En neonatos AB debe determinarse el título de anti-A y anti-B en los concentrados
Dosis de concentrados: 1 × cada 10 kg de peso o un producto de leucoféresis en el adulto
Incremento por cada concentrado transfundido: >7 500/µl a la hora y >4 500/µl a las 24 h
Si la cuenta no se incrementa como se espera, puede existir un estado refractario

Cuadro 43-12. Causas del estado refractario a plaquetas

Anticuerpos anti-HLA
Incompatibilidad ABO
Autoanticuerpos o antígenos plaquetarios
Anticuerpos dependientes de fármacos

Cuadro 43-13. 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 adjunto, 10 ml/kg una dosis
Tratamiento de hemorragia microvascular con tiempos prolongados
Dosis: 20 ml/kg/24 h, dividido en dos dosis

Cuadro 43-14. 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 los factores I, VIII, vW y XIII
Dosis: uno 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/100 ml, como en la coagulación intravascular diseminada (CID)

Cuadro 43-15. Complicaciones de la transfusión sanguínea. Las cifras para enfermedades virales corresponden al uso del método de búsqueda de ácidos nucleares NAT (*nuclear acid testing*)

VIH 1/1 700 000
HCV: 1/1 600 000
HBV: 1/150 000
HAV: 1/1 000 000
Reacción hemolítica fatal: 1/250 000-1 000 000
Reacción hemolítica retardada: 1/260 000
Contaminación bacteriana
Cada año 13 000 000 unidades no se estudian para VIH, HBV o HCV en países pobres
Otras complicaciones
Reacción febril 1:100
Urticaria 1:100
Escalofríos 1:100

Cuadro 43-16. Sistema ABO

Fue el primero en descubrirse, en 1901, por Karl Landsteiner, quien obtuvo el premio Nobel en 1930
Fenotipos A, B, AB y O
Son azúcares unidos a la sustancia H, codificada en el cromosoma 19, consistente en L-fucosa
A = n-acetil galactosamina
B = D-galactosa
Fenotipo Oh (*Bombay,* h_0) = ausencia de sustancia H
Cuando un individuo no tiene antígenos A o 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 43-17. El sistema Rh

Lo descubrieron en 1940 Karl Landsteiner y Alexander Weiner
Es el segundo más importante por las reacciones de sensibilidad y hemólisis durante transfusiones y embarazos
Sólo 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 a este antígeno
Los individuos Rh(+) expresan RHD y RHCE, y los Rh(–) sólo el RHCE
Las proteínas del Rh son integrales e intervienen en la estabilidad del citoesqueleto
El fenotipo Rh_{null} se vincula con estomatocitosis, anemia hemolítica y falta de proteínas que sustentan al antígeno Rh
Lo anterior constituye el *Síndrome Rh null*, que se acompaña de hemólisis crónica

Cuadro 43-18. Errores humanos (clericales) durante la transfusión sanguínea

Muestra de sangre retirada del individuo equivocado
Envío de una unidad equivocada
Identificación incorrecta del donador o el receptor
Grupo sanguíneo determinado de manera incorrecta
Administración de unidad de sangre equivocada
Transfusión a un receptor distinto: 1/14 000 (Estados Unidos) a 1/18 000 (UK)

Cuadro 43-19. Base racional para la plasmaféresis

Existe una sustancia patogénica que puede removerse de modo más rápido en comparación con su producción
a) Sustancias de elevada concentración b) Anticuerpos c) Complejos inmunes d) Mediadores de inflamación
La remoción aumenta la función inmune
Agrega sustancias benéficas, como en la PTT

Cuadro 43-20. Fisiología de la plasmaféresis

Volumen sanguíneo total en adulto de 70 kg = 5.0 L
Volumen plasmático de un adulto de 70 kg: 40 ml/kg = 2 800 ml; volumen de eritrocitos: 30 ml/kg = 2 100 ml
Inmunoglobulinas disminuyen 50% con un recambio plasmático y 70% con 2
Neutrófilos: ↑
Hemoglobina: ↓
Plaquetas: ↓
Factores de coagulación: ↓ (30%)
Proteínas: ↓
Complemento: ↓

Cuadro 43-21. Acceso vascular para realizar la plasmaféresis

Venas antecubitales
Catéter subclavio
Catéter venoso central
Catéter de Hickman en yugular externa
Fístulas arteriovenosas (A-V) o *shunts AV*
Catéter venoso femoral

Cuadro 43-22. Reemplazo de líquidos en la plasmaféresis

Solución salina; puede usarse para reponer 50% del primer recambio de plasma
Plasma fresco congelado, sólo en pacientes con PTT, deficientes de la enzima metaloproteasa ADAMTS13
En todos los otros casos el volumen plasmático se debe reponer con albúmina al 5%
El objetivo del reemplazo es restaurar las proteínas y mantener el volumen intravascular

Cuadro 43-23. Complicaciones de la plasmaféresis

Síndrome vasovagal
Toxicidad por citrato
Reacciones alérgicas al plasma
Anafilaxia
Reacción hemolítica transfusional
Hemólisis mecánica
Hipoproteinemia

BIBLIOGRAFÍA

AuBuchon JP. Clinical considerations in transfusion practice. In: Brecher EM. Technical manual. 17th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks Press, 2010;569-612.

Blood transfusion therapy. 9th ed. Gottschall J, editor. Bethesda: AABB Press, 2010.

Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Br J Haematol 2007;370:439-448.

Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11th ed. United Kingdom: Blackwell Publishing, 2005;352-665.

Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Br J Haematol, 2007;370426.

Stronceck DF, Rebulla P. Platelet transfusions. Br J Haematol, 2007; 427-438.

Lerner NB, Refaai MA, Blumberg N. Red cell transfusion. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2287-2300.

Capítulo 44

Transfusión masiva

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 calcula como 75 ml/kg o cerca de 5 000 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 1 h). En el contexto quirúrgico se considera la pérdida ≥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 en relación con traumatismos, rotura de un aneurisma en la arteria aorta, sangrado gastrointestinal masivo y trasplante hepático.

El tratamiento inicial del choque hemorrágico debe iniciar con la reposición de soluciones cristaloides para restituir el volumen circulante. Las soluciones más frecuentemente utilizadas son la isotónica salina o Hartmann y luego 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 realizarse para lograr un control total del padecimiento. Por lo regular, la transfusión de componentes sanguíneos es un tratamiento de apoyo más que una intervención primaria terapéutica para la hemostasia.

Al margen de la urgencia, las prácticas transfusionales deben respetarse y es necesario asegurar la transfusión de sangre compatible y con la identificación adecuada. Todos los productos sanguíneos se deben administrar mediante el filtro estándar para una transfusión. Se deben 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, electrólitos séricos y un electrocardiograma. Estos estudios deben repetirse tanto como sea necesario de acuerdo con la evolución clínica.

Problemas clínicos relacionados 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 vinculados con la infusión rápida. Muchas víctimas de traumatismo 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 representa garantías el uso libre y profiláctico de componentes sanguíneos.

Alteraciones de la coagulación

Después de un recambio de un volumen sanguíneo, alrededor de 37% de la sangre del paciente permanece, y casi siempre la cantidad de plaquetas, además de que los factores de coagulación son suficientes para mantener un nivel hemostático adecuado. La hemodilución y el consumo son las causas más frecuentes de sangrado microvascular (hemorragia mucocutánea y por diversos sitios en forma simultánea).

La trombocitopenia es la anormalidad más común relacionada 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 reanimación. Después de la infusión de 15 a 20 unidades en la mayoría de los adultos el recuento de plaquetas desciende a menos de 100 000/μl. El sangrado difuso o intratable a pesar de una adecuada hemostasia quirúrgica se debe a trombocitopenia más que a la 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 50×10^9/L, a menos que se vinculen con defectos cualitativos, acidosis o hipotermia.

La deficiencia de los factores de coagulación se debe más a menudo 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 vincula con adecuada hemostasia intraoperatoria.

La marcada prolongación de esas pruebas (más de 1.7 veces el control) se debe muchas veces a niveles de factores por debajo de 20 a 30%; por lo tanto, está indicado el complemento 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 qué punto la transfusión es la causa de la susceptibilidad a la infección. La gravedad 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 y se incrementa el riesgo para pacientes con tumores sólidos malignos y el de infección posoperatoria.

Equilibrio acidobásico. El pH de la sangre almacenada disminuye de forma progresiva durante el almacenamiento. Se ha considerado la posibilidad de acidosis sistémica; sin embargo, no se ha confirmado que la transfusión induzca alteraciones del estado acidobásico, aun en enfermos con hipotensión profunda y acidosis grave. La carga ácida recibida con la transfusión la controlan 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 hasta 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 hipopotasemia y se podría potenciar con la aplicación de bicarbonato. En consecuencia, hay que discontinuar la administración regular 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 homeostásicos y de forma eventual produce alcalosis metabólica y reduce el calcio ionizado en recuperación. En pacientes con profunda 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 peribucales, contracciones musculares, tremores, fasciculaciones, insuficiencia 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 grado de alcalosis sistémica, que pueden interferir en el metabolismo del citrato. En situaciones de transfusión masiva el tratamiento se debe guiar por vigilancia 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.

Hiperpotasemia. 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 hiperpotasemia en los pacientes transfundidos.

Estos 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 del 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 hipopotasemia.

En la transfusión masiva se desarrolla hipopotasemia durante la transfusión rápida en sujetos con choque grave o disfunción renal y en quienes sufren isquemia tisular o necrosis muscular extensa. Las concentraciones altas de potasio se relacionan con cambios electrocardiográficos y con fibrilación ventricular a niveles alrededor de 10 meq/L. El efecto 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; aparece 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 de los niveles de 2,3-DPG durante el almacenamiento (significativo después de los días quinto y séptimo de almacenamiento). Cuando los niveles de 2,3-DPG se reducen se incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha y 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 las concentraciones 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 mm y son muy pequeños para ser atrapados con los filtros estándar de 170 mm para transfusión. En consecuencia, numerosos microagregados se pueden depositar con la transfusión de muchas unidades de sangre de banco en la circulación de un enfermo y quedar atrapados 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 vinculada 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 se debe casi siempre a 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 episodio clínico catastrófico causado por la hemólisis aguda al existir incompatibilidad ABO, que ocasiona insuficiencia renal aguda, CID y muerte.

Sobrecarga circulatoria. Este es quizá el efecto adverso más común en la terapia de transfusión. Habitualmente aparece después de una transfusión masiva o la infusión demasiado rápida, sobre todo en niños o en sujetos con alteraciones cardiovasculares. Es más común en individuos transfundidos con sangre total que con glóbulos rojos. En ocasiones precipita la insuficiencia cardiaca congestiva y el edema pulmonar agudo en casos graves.

Hemólisis no inmune. La hemólisis mecánica de la sangre transfundida ocurre debido al estrés y las lesiones de los eritrocitos. La infusión de soluciones cristaloides diluidas (soluciones salinas hipotónicas), agua destilada o ciertos fármacos aplicados en el mismo acceso de infusión tienen como resultado la lisis osmótica intravascular de los glóbulos rojos. El excesivo calentamiento (debido a defectos en los calentadores) o los congeladores (quizá por exposición al hielo o daños del refrigerador) pueden hemolizar la sangre antes de la transfusión.

Tratamiento con componentes sanguíneos

Paquete globular. Si el estado del paciente es lo bastante crítico se puede administrar paquete globular de tipo O sin

realizar las pruebas cruzadas. Cuando se trata de niños o mujeres en edad fecunda, es preferible sangre O Rh negativa; sin embargo, se debe hacer todo esfuerzo para determinar el tipo y grupo sanguíneo del paciente y transfundirle sangre previamente "cruzada". Si se conoce el tipo de sangre del paciente, se transfunde 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 la presencia de trombocitopenia documentada. Están disponibles dos tipos de concentrados de plaquetas: plaquetas preparadas de unidades individuales de sangre total obtenida de un donador 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 10 unidades; un *pool* de donadores al azar contiene 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 tres a cinco 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 en seis a ocho unidades de plaquetas al azar o una unidad de aféresis. En teoría, una dosis en un adulto incrementa el recuento en promedio entre 30 000 y 80 000/μl. El promedio de dosis pediátrica es de una unidad de concentrado al azar por cada 7 a 10 kg de peso.

Es importante tener en cuenta que no debe permitirse que la cuenta plaquetaria descienda por debajo de 50 000 plaquetas/μl durante el sangrado agudo; esta cuenta puede anticiparse cuando se reemplazan dos volúmenes sanguíneos con paquete de glóbulos rojos o soluciones cristaloides o coloides, aunque existe una considerable variación individual. Por lo anterior se recomienda una cifra de 75 000 plaquetas/μl en un paciente con sangrado activo como el umbral para transfundir plaquetas y no llegar al punto crítico mencionado (cuadro 44-1).

Cuadro 44-1. Concentraciones de plaquetas y riesgos relacionados

Recuento de plaquetas/μl	Riesgo de hemorragia
>50 000	Improbable sangrado en cirugía, traumatismo y procedimientos invasivos
10 000 a 50 000	Improbable sangrado espontáneo, probable sangrado en cirugía, traumatismo y procedimientos invasivos
5 000 a 10 000	Riesgo de sangrado espontáneo
<5 000	Alto riesgo de sangrado espontáneo

En casos de traumatismo múltiple de alta velocidad o del sistema nervioso central la recomendación consiste en asegurar una cuenta plaquetaria ≥100 000/μl.

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 aproximado de 200 a 250 ml, que incluyen los lábiles (V y VIII).

Un mililitro de PFC contiene aproximadamente una unidad de actividad de cada factor de coagulación (cuadro 44-2).

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 lo tanto, la aplicación de PFC no está indicada si el TP o TTP es menor de 1.5 veces el límite normal (TP >18 s y TTP activado >55 a 60 s). Una sola bolsa de plasma puede ser suficiente para reducir el TP y TTP al límite hemostático; si el TP y TTP permanecen repetidamente elevados se pueden necesitar unidades adicionales.

Cuadro 44-2. 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, concentraciones de fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno.
4. Pruebas después de cada 10 unidades: biometría hemática, recuento de plaquetas, TP, TTP, concentraciones de fibrinógeno, PDF, Ca, Mg, pH y lactato.
Pautas clínicas:
1. Extensión y localización de la lesión.
2. Duración del choque.
3. Respuesta a la reanimación inicial con líquidos.
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/L.
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/100 ml).Terapia con electrólitos (Ca, Mg) tanto como sea necesario según las concentraciones.

El tratamiento con crioprecipitado se indica cuando se han demostrado concentraciones del fibrinógeno circulante >100 mg/100 ml. Estos niveles se alcanzan con el reemplazo de 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/100 ml. La dosis promedio es de 8 a 10 unidades para valores de 50 a 100 mg/100 ml de fibrinógeno y de 10 a 12 unidades para valores menores de 50 mg/100 ml de fibrinógeno.

Riesgos de la transfusión masiva. El episodio 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 ocasionar la muerte.

De manera adicional, complicaciones metabólicas complejas se desarrollan durante la hipovolemia, hipotermia y la subsecuente infusión de grandes cantidades de eritrocitos almacenados y plasma, en particular si existe daño orgánico previo o concomitante, como la insuficiencia hepática o renal.

BIBLIOGRAFÍA

Brecher EM. Technical manual. 16th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks Press, 2005.

Gottschall J, editor. Blood transfusion therapy. Bethesda: AABB Press, 2005.

Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11th ed. United Kingdom: Balckwell Publishing, 2005:352-665.

Mannucci M, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. N Eng J Med, 2007;356:2301-2311.

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.

Hemoféresis

Capítulo 45

José Carlos Jaime Pérez

DEFINICIÓN

El término hemoféresis se deriva de las palabras *hemos,* que significa sangre, y *afere,* sacar o llevar, en este caso sustraer el tejido sanguíneo de un individuo, sano o enfermo, para la separación de la sangre total en sus distintos componentes mediante la fuerza centrífuga de una máquina o procesador celular. Los procesadores celulares son máquinas controladas por un programa de *software* que separan 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 devolver al mismo individuo los componentes restantes, mezclados con solución salina o albúmina al 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 sea 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 ACD 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 empleando 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

Este sistema es el ideal, ya que la extracción, separación y reposición de los componentes de la sangre se realizan de manera simultánea, dado que se aplica una técnica de doble acceso, esto es, 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 extraída, 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 cual los glóbulos rojos son separados del plasma rico en plaquetas; luego se regresan 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 se devuelve al paciente o donador des-

pués 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 los accesos de entrada o retorno, fugas de líquido en la centrífuga y presencia de aire en el acceso 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 de la sangre periférica. El procedimiento estándar consiste en procesar un volumen sanguíneo (calculado a 70 ml/kg) para la plaquetoféresis, y tres volúmenes para la recolección de células hematoprogenitoras 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 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, seguido de la reposición de hierro al donador R.

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/μl, 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 hematócrito.

La plaquetoféresis requiere 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 mayoría 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 pacientes elegibles para algún tipo de trasplante, individuos 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 2.5×10^6/μl 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 típico es la macroglobulinemia de Waldenström, en la que la acumulación de IgM (un pentámero) produce el síndrome de hiperviscosidad; en realidad, 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 45-1; véase el capítulo 44.

De las alteraciones neurológicas, el síndrome de Guillain-Barré, o parálisis ascendente, es la más tratada con plasmaféresis; 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 2 800 ml de plasma, el cual debe ser repuesto 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 gravis, en la que existen autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la placa mioneural que pueden eliminarse con este

Cuadro 45-1. Categorías e indicaciones seleccionadas de la plasmaféresis

Categoría I. Tratamiento estándar, aceptable, no obligatorio
Púrpura trombocitopénica trombótica
Púrpura postransfusional
Miastenia gravis
Guillain-Barré
Polineuropatías por IgG o IgA
Anticuerpos contra membrana basal glomerular
Hipercolesterolemia familiar
Citaféresis:
Eritrocitosis
Policitemia vera
Hiperleucocitosis
Trombocitosis
Drepanocitosis
Categoría II. Aceptado sólo 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 de la colágena
Anemia aplásica
Aplasia pura de serie roja
Estado refractario a la transfusión de plaquetas
Isoinmunización maternofetal
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

método. Los casos de lupus eritematoso diseminado con manifestaciones multiorgánicas y agudas también pueden 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 del tratamiento específico, el 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 la totalidad del 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 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 de von Willebrand (vW), ADAMTS 13, perteneciente a la familia de las trombospondinas de tipo 1; la deficiencia de esta enzima, mediada por autoanticuerpos, explica la mayoría 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 fac-

tor vW e inhibir la agregación plaquetaria dependiente de este factor. En todos los otros casos se prefiere la albúmina humana como sustituto 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 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 grave, 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, de 0.01 a 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 éstas 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 una dosis de 5 a 10 μg/kg/día/5 días, lo que ocasiona un incremento considerable del número circulante de dichas células 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 peribucales. 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 casos con manifestaciones extremas se administra una solución de gluconato 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 trombosis. También son posibles, aunque poco frecuentes, la hemólisis mecánica, la falla del equipo (que impide regresar los eritrocitos al sujeto), la hipotensión severa (debida a la presencia en la circulación extracorpórea de un volumen sanguíneo mayor de 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 1 a 3 por cada 10 000 procedimientos, 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. 17th ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2010.

Gottschall J. Blood transfusion therapy. A physician´s handbook. 8th ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2010;1-37.

McCullough J. Blood procurement and screening. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2279-2286.

Mcleod BC, Price TH, Weinstein R. Apheresis: principles and practice. 3rd ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2008:1-47.

Capítulo 46

Banco de sangre de cordón umbilical

Consuelo Mancías Guerra

INTRODUCCIÓN

El sistema hematopoyético depende fundamentalmente de la existencia de las células madre (CM) 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. Las CM, aunque se han denominado de diferentes maneras: *stem cells*, células tallo, células tronco, células progenitoras hematopoyéticas, entre otros nombres, se refieren siempre a la misma célula.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCP) es la terapia preferida y en ocasiones el único tratamiento curativo para diversas hemopatías malignas, así como también para la anemia aplásica grave, entre otros tipos de anemias, errores congénitos del metabolismo e inmunodeficiencias congénitas.

En un TCP es indispensable encontrar un donador compatible, ya que sólo 25% de los pacientes que requieren un trasplante dispone de un hermano HLA compatible. El resto de los pacientes debe buscar en los registros internacionales de donadores de médula ósea. Sin embargo, debido a que los haplotipos de HLA son altamente polimórficos, aun cuando existen más de 11 millones de donadores en los registros internacionales de donadores de médula ósea, todavía es un gran reto hallar a un donador compatible, especialmente para aquellos que presentan mezclas de razas o pertenecen a grupos étnicos minoritarios, incluidos los de raza hispana. Muchos pacientes nunca encontrarán a un donador compatible y morirán antes de programar un trasplante.

Afortunadamente, no sólo la médula ósea y la sangre periférica son las únicas fuentes de obtención de CM, ya que también pueden recuperarse de la sangre del cordón umbilical (SCU).

PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL

Se ha demostrado que la sangre fetal obtenida de los vasos placentarios a través del cordón umbilical (CU), después del nacimiento, contiene células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en alta concentración, por lo que la SCU constituye una fuente alternativa de CPH para trasplantes en un grupo considerable de enfermos para los que no es posible encontrar un donador, sea familiar o no emparentado.

Al momento de nacer un niño, la sangre circulante es rica en CPH. Sin embargo, éstas desaparecen en las primeras 6 h posteriores al nacimiento y quedan en muy baja concentración en la sangre periférica. Poco después del nacimiento, cuando se corta el CU durante el parto o la cesárea, la sangre que permanece en la placenta y el cordón (llamada sangre placentaria o más a menudo SCU) contiene suficientes CPH para reemplazar a la médula ósea, por lo que funciona de la misma manera que un TCP.

Por fortuna, la dificultad para encontrar compatibilidad entre una unidad de cordón y el paciente es menor, tanto en receptores emparentados como en receptores sin parentesco, ya que no se requiere una compatibilidad absoluta entre receptor y la unidad de SCU a trasplantar, por lo que ésta representa una segunda oportunidad para los pacientes que no cuentan con un donador. Cabe aclarar que una unidad de SCU es la obtenida de un solo donador después de probarla y procesarla. Además, posee algunas ventajas sobre un donador adulto, las cuales se revisan más adelante.

BANCOS DE CÉLULAS DE CORDÓN UMBILICAL

El trasplante de células de cordón umbilical (TSCU) se realizó con buenos resultados por primera vez en 1989 para

tratar a un niño con anemia de Fanconi. Una hermana recién nacida que contaba con un sistema HLA completamente 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 TSCU, por lo que Pablo Rubinstein concibió y puso en práctica posteriormente el programa de donación de sangre de placenta y cordón umbilical en la ciudad de Nueva York en 1992 para formar el primer banco de células de cordón umbilical (BCU) en el mundo. Un año después se llevó a cabo el primer TSCU procedente de un donador sin parentesco en la Universidad de Duke, en Carolina del Norte, Estados Unidos, utilizando una unidad de cordón proporcionada por el *New York Blood Center*. Para junio de 1998, el programa ya había proporcionado más de 650 unidades de SCU a receptores sin parentesco con los donadores y se habían practicado hasta el presente más de 20 000 trasplantes de cordón umbilical alrededor del mundo. En todos los continentes existen ya BCU; la finalidad futura es unificar los registros de unidades y hacer más sencilla la búsqueda de unidades de SCU.

Algunas compañías privadas también ofrecen los servicios de almacenamiento de SCU, pero los fines de un banco público y uno privado son totalmente diferentes, ya que los bancos privados persiguen fines de lucro exclusivamente, mientras que los bancos públicos son altruistas; su objetivo es ayudar a los pacientes que requieren un TCP. Tratando de adquirir más unidades, los bancos privados justifican su presencia, entre otros motivos, aduciendo que si el recién nacido que criopreservó su SCU se enfermara de algún padecimiento que requiriera un TCP, el paciente ya tendría disponibles las suyas propias. Sin embargo, los datos recabados acerca de los TCP con SCU concuerdan con los resultados obtenidos en los TCP de médula ósea y se ha concluido que no es conveniente el uso de autotrasplantes con SCU para tratar las leucemias, ya que no existiría el efecto de injerto contra leucemia. Hay una razón aún más importante para evitar los autotrasplantes: el hallazgo de que ya existen células leucémicas desde las etapas fetal y neonatal en pacientes diagnosticados mayores de nueve y 10 años de edad. Vale la pena considerar también que las posibilidades de que un niño se enferme de algún padecimiento que requiera un TCP es menor de 1:10 000 (algunos especialistas refieren que es incluso menor de 1:100 000). El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia emitió su opinión acerca de la recolección y criopreservación de unidades de SCU en bancos privados: "los bancos de cordón comerciales no deben vender su servicio afirmando que 'harán todo lo posible' para asegurar la salud de los niños". Por otro lado, una guía recientemente establecida por la Academia Americana de Pediatría establece que no debe alentarse la criopreservación en bancos privados. A pesar del nivel cultural de la población que tiene acceso a los bancos de cordón privados y a que actualmente existen múltiples fuentes de información, la población entiende muy poco acerca del uso actual de las unidades de SCU. Se subestima en grado considerable la habilidad de los bancos públicos para encontrar unidades de SCU compatibles con un receptor.

Existe una serie de datos que conviene examinar acerca de los resultados de los TCP de donadores sin parentesco proporcionados por los BCU. 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 acelera directamente el prendimiento. Segundo, a pesar de que en los primeros años de la creación de los BCU, los pacientes beneficiados con este tipo de trasplante eran en su mayoría población pediátrica y sólo 20% se realizaba en adultos, en la actualidad ya se practica más de la mitad de los trasplantes en adultos, debido a que es posible trasplantar a un paciente con dos unidades de cordón al mismo tiempo y así beneficiar a sujetos de mayor peso. Tercero, si hay incompatibilidad entre los antígenos o alelos del sistema HLA entre el donador y receptor, aunque es posible realizar el trasplante, las probabilidades de que el trasplante no dé buenos resultados son mayores. Cuarto, el TSCU autólogo se relaciona con una mayor frecuencia de recaída leucémica, ya que estos trasplantes no inducen el efecto de injerto contra leucemia, por lo que no se recomienda el uso del cordón del propio paciente, en el caso de que lo hubiere almacenado al nacimiento.

VENTAJAS DE LA SCU COMO FUENTE DE CPH PARA TRATAMIENTO E INVESTIGACIÓN

Los TSCU tienen algunas ventajas sobre los trasplantes ordinarios (cuadro 46-1). La SCU puede recolectarse sólo después del nacimiento de donadores vivos; su extracción no es dolorosa y existe un gran número de donadores potenciales.

Cuadro 46-1. 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 implica riesgo para el recién nacido
Sin citomegalovirus y virus de Epstein-Barr
No tienen que ser idénticas en cuanto al sistema HLA respecto de las del receptor
Disponibilidad casi inmediata

La SCU 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 la adquisición por aféresis requiere por lo general un catéter central, lo cual implica también un riesgo para el donador.

La SCU se halla libre con mucha mayor frecuencia de algunas infecciones virales comunes en los donadores adultos, en particular citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, las cuales pueden ser letales para los receptores de CPH.

La SCU no tiene que ser tan compatible con el receptor como lo tiene que ser un donador adulto. Un TCP procedente de un donador adulto sin parentesco requiere que el donador y el receptor sean casi perfectamente compatibles en los seis antígenos del sistema HLA. Los injertos de SCU 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 huésped (EICH) grave. Esto permite encontrar donadores para un grupo más grande de receptores e incrementa la probabilidad de hallar una unidad compatible para pacientes con sistemas HLA poco comunes y miembros de grupos étnicos minoritarios, por lo que los TSCU ofrecen a estos individuos una nueva esperanza de curación.

La SCU almacenada está disponible de inmediato. Un TSCU puede realizarse a menos de un mes después de su solicitud. Por lo general se requieren meses para que los donadores adultos de CPH sin parentesco se seleccionen, encuentren y confirmen.

Sin embargo, existe una serie de desventajas en las unidades de SCU, como el hecho de que la cantidad de células recolectadas es un exponente menor en comparación a las de un donador adulto, por lo que el tiempo para que haya prendimiento del injerto será mayor (tiempo promedio de 28 días, en comparación con 15 días que es el tiempo promedio para que se injerten las células de un donador adulto). Además, no es posible recolectar más CPH de la misma unidad en caso de que exista falla en el injerto, al contrario de lo que sucede con un donador adulto, al que es posible volverle a solicitar que done células en caso necesario.

COMPATIBILIDAD ENTRE DONADOR Y RECEPTOR Y DIVERSIDAD ÉTNICA

Los pacientes sin un familiar que les pueda donar CPH de médula ósea o de sangre periférica tendrán mayor oportunidad de encontrar un donador no emparentado o una unidad de SCU compatible dentro de su mismo grupo étnico. Esto se debe a la diversidad de los antígenos leucocitarios humanos o HLA (del inglés *human leukocyte antigens*), los cuales son compartidos por individuos de la misma raza y varían notablemente de un grupo étnico a otro. Estos antígenos del HLA son marcadores heredados que se expresan en la superficie celular de todos los tejidos.

Para realizar un TSCU 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 dos alelos de DRB1. 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 EICH es necesario que donador y receptor tengan un sistema HLA similar cuando se efectúa un TCP de médula ósea o de sangre periférica. Por otro lado, un TSCU puede efectuarse incluso en presencia de una o hasta dos disparidades en cualquiera de los seis antígenos o alelos del sistema HLA.

OBTENCIÓN DE LA SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL

La SCU puede recolectarse ya sea *in utero* o *ex utero*. La punción se lleva a cabo en cualquiera de los tres vasos del cordón umbilical (fig. 46-1, encarte a color), previa asepsia de éste, y recolectando la sangre en un sistema cerrado que consta de una aguja y una bolsa con anticoagulante ACD unidas por una manguera (fig. 46-2, encarte a color). Este equipo de recolección tiene capacidad para contener hasta 250 ml de sangre.

Gran parte del éxito de la recolección depende del volumen de sangre extraído del CU y la placenta, ya que cuanto más grande sea el volumen sanguíneo, tanto mayor será la posibilidad de obtener un buen número de CPH. Por esta razón es necesario que el corte del CU se realice de modo proximal al recién nacido, para dejar una longitud mayor en el cordón del lado placentario, lo que a su vez tiene como resultado la recolección de un mayor volumen sanguíneo.

La punción debe realizarse lo 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 o cesárea.

Hay una serie de requisitos que deben cumplir los individuos aptos para donar sangre placentaria y CU. En el cuadro 46-2 se enumeran los criterios de exclusión para la donación.

CRIOCONSERVACIÓN DE LA SCU

A fin de que las CPH se mantengan viables para su utilización en trasplantes, tienen que obtenerse, procesarse y criopreservarse mediante procedimientos realizados con un riguroso control de calidad.

Cuadro 46-2. Factores excluyentes para la donación de sangre de placenta y cordón umbilical

Factores anteriores a la recolección
Antecedente de exposición o infección previa con hepatitis o VIH
Complicaciones durante el parto o la cesárea
Antecedente de nacimientos de alto riesgo
Embarazo de más de un producto
Problemas placentarios o del cordón umbilical
Producto de peso bajo
Factores posteriores a la recolección
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
Falta del consentimiento por escrito de la donación
Resultados positivos en cuanto a infección
Otros problemas

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 de 2 a 6°C, como cualquier otra unidad de sangre.

La criopreservación requiere la eliminación del exceso de plasma, y en algunos BCU también de los eritrocitos mediante centrifugación, de tal modo que se obtenga un volumen final pequeño del concentrado de glóbulos blancos. Este último se introduce en una bolsa de criopreservación capaz de soportar temperaturas hasta de –200°C.

Con posterioridad se agrega a la bolsa una mezcla fría a base de dimetilsulfóxido (DMSO) al 10%. 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, y es válido hacerlo con un método manual o bien automatizado.

La criopreservación se basa en el uso de agentes crioprotectores, como el glicerol o el DMSO, 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, lo que a su vez daría como consecuencia muerte celular.

El método de criopreservación de las CPH incluye el uso de una cámara de congelación programada, por medio de una computadora. En esta cámara, el descenso de la temperatura se efectúa mediante 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. Con posterioridad, cada unidad se coloca en el tanque de almacenamiento (fig. 46-3, encarte a color), donde permanecerá a una temperatura de –180°C hasta que sea seleccionada para trasplante.

Puesto que el intercambio de unidades de SCU es una práctica regular, el transporte adecuado es tan importante como la misma criopreservación con el fin de que no repercuta en la calidad del material enviado. El traslado tiene que realizarse siempre en tanques diseñados para mantener temperaturas por debajo de –150°C (llamados *cryoshippers*), los cuales utilizan nitrógeno en fase de vapor, por el tiempo que sea necesario hasta llegar a su destino, incluso en viajes intercontinentales, ya que el tanque puede mantener dicha temperatura hasta por más de cinco días.

PERFIL DE LABORATORIO EN LAS UNIDADES DE SCU

Además de los estudios serológicos de rigor para identificar agentes infecciosos, entre ellos 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 elevada incidencia de los anticuerpos IgG anti-CMV en la población en general, y que pueden cruzar la barrera placentaria, éstos no se toman en cuenta para excluir una unidad.

De igual manera, es indispensable determinar el sistema HLA de la unidad. Los antígenos HLA-A y B pueden estudiarse mediante técnicas de mediana resolución. Sin embargo, los alelos HLA-DR deben ser determinados mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PRC) 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 TCP las unidades que posean al menos cuatro de seis antígenos o alelos del sistema HLA en común con el receptor. Asimismo, se debe verificar la negatividad de las unidades en cuanto a hemoglobinopatías y otras enfermedades genéticas, según sean los antecedentes familiares y el grupo étnico de procedencia. Esto se lleva a cabo 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 CPH

El factor principal para valorar que una unidad de SCU es adecuada clínicamente para un trasplante es el número de CPH que contenga, ya que representa menos del 1% del recuento total de leucocitos en una unidad de SCU. Por otro lado, la SCU supone problemas adicionales, que incluyen

la presencia de un número variable de glóbulos rojos nucleados, lo que puede dar origen a una sobreestimación del recuento total de leucocitos, además de la edad de las muestras, que por lo general es mayor de 24 h. De igual modo, los detritos que contiene la SCU, y un aumento de la apoptosis o muerte celular, pueden de manera potencial complicar el análisis citométrico. Dado que el análisis de las células CD34+ representa un reto para la creación de un método estandarizado de cuantificación de dichas células, se ha aceptado internacionalmente el recuento de células nucleadas totales como válido para escoger y trasplantar una unidad de SCU.

DESCONGELACIÓN Y REINFUSIÓN DE LAS CPH

Se desconoce cuánto tiempo es posible mantener viables las CPH en condiciones de criopreservación. Sin embargo, los primeros métodos experimentales utilizados para la criopreservación de CPH de SCU indican que pueden ser viables casi hasta por 20 años.

Por otra parte, una unidad de CPH que fue criopreservada y que se utilizará para un trasplante debe descongelarse y reinfundirse lo antes posible, ya que las células mueren rápidamente después de ser descongeladas, por lo cual la descongelación y la infusión deben hacerse prácticamente al lado de la cama del paciente (fig. 46-4, encarte a color) cuando la unidad no va a ser lavada, o antes de una hora en caso de que se decida retirar o "lavar" el DMSO de la unidad.

La descongelación para la reinfusión de CPH 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 reduce el riesgo de contaminación bacteriana del producto celular.

Sin embargo, al trasplantar las CPH sin retirar el DMSO de la unidad pueden presentarse efectos secundarios, sobre todo en receptores con un peso menor de 20 kg, en los cuales la dosis de DMSO es mayor de 1 g/kg de peso. Estos efectos adversos incluyen desde náusea, vómito, escalofríos, dolor retroesternal, malestar abdominal y sabor herrumbroso hasta convulsiones, paro cardiaco y choque anafiláctico.

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 la mezcla de la unidad descongelada con una solución 1:1 de dextrán más albúmina al 5%, de tal modo que se diluye la unidad, para posteriormente centrifugarla y eliminar 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 provoca muerte celular y reduce, por tanto, la dosis celular trasplantada.

CONCLUSIONES

La sangre de cordón umbilical ha demostrado ser una fuente útil para la reconstitución medular con CPH alogénicas.

Las dos principales variables que determinan la supervivencia a largo plazo del receptor de SCU son: la dosis de CPH trasplantadas y el grado de compatibilidad entre unidad y receptor en el sistema HLA.

Es también probable que el TCP de SCU ayude a resolver un problema importante, ya que menos del 30% de los 10 000 a 20 000 pacientes por año que requieren un trasplante de CPH en Estados Unidos encontrará un donador emparentado compatible, y sólo 20% de los individuos restantes hallará un donador sin parentesco, aun cuando existan registros de donadores de médula ósea, como el Programa Nacional de Registro de Donadores de Médula Ósea (NMDR, *National Marrow Donor Registry*) en Estados Unidos. Si bien no hay datos estadísticos definitivos en México, las cifras anteriores delinean una idea de la importancia de contar con un BCU en los países en desarrollo, como es el caso de México.

BIBLIOGRAFÍA

Annas G, JD, And MPH. Waste and longing—The Legal Status of Placental-Blood Banking. N Engl J Med, 2009;340(19):1521-24.

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.

Fox NS. Umbilical cord blood collection: do patients really understand? J Perinat Med, 2007;35:314-321.

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. Cord blood transplantation: state of the art. Haematologica, 2009;94(4):451-4.

Kurtzberg J. Update on umbilical cord blood transplantation. Curr Opin Pediatr, 2009:21(1):22-9.

Kurtzberg J, Drapkin Lyerly AD, Sugarman J. Untying the gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. J Clin Invest, 2005;115(10):2592-2597.

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.

Novelo-Garza B. Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience. Transfusion, 2008;48(2):228-36.

Serrano Delgado M, Novello Garza BI, Valdez Martinez E. Ethical issues relating to the banking of umbilical cord blood in Mexico. BMC Medical Ethics, 2009;10(12):1-19.

Thornley I. Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians. Pediatrics, 2009;123:1011-1017.

Capítulo 47

Sistema HLA y su importancia en hematología

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 (APC, *antigen presenting cells*), 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, en virtud de 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 típicos 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 con posterioridad, 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 (PCR, *polymerase chain reaction*); 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. Tal 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, un 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 estructural y funcionalmente distintas. Todas son glucoproteínas altamente polimórficas 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, integrado con 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, Th. De lo anterior se infiere 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 se determina por el tipo de antígenos, por ejemplo, bacterianos o virales.

El 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, la mayor barrera para la práctica del trasplante en los seres humanos después del sistema ABO de los eritrocitos. En realidad, estos antígenos fueron descubiertos como resultado de la investigación efectuada para entender el alotrasplante en seres humanos y animales, por lo que también se los denomina antígenos de histocompatibilidad. Hay seis grupos mayores de antígenos HLA: HLA-A, HLA-B, HLA-C (clase I) y HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP (clase II). El número de combinaciones posibles entre los alelos de cada uno de esos antígenos es mayor de 80 000 millones, de lo que se deduce que encontrar a un donador idéntico, además 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. 47-1). Como la herencia del sistema HLA sigue las leyes mendelianas, la posibilidad de que dos hermanos sean idénticos en cuanto al HLA es de 25%. Los genes del CMH se heredan como rasgos mendelianos simples y se expresan de manera codominante, es decir, se expresan todos los antígenos heredados de ambos padres. Por otra parte, la mayoría de los individuos es heterocigota para cada locus del sistema HLA, por lo que existen en general 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, se confrontan con moléculas HLA extrañas que las activan e inducen a responder en gran número, de modo tal que se inicia 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 precipitar 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 huésped (GVHD *graft versus host disease*) y es una de las complicaciones más frecuentes y difíciles de tratar en los trasplantes en hematología.

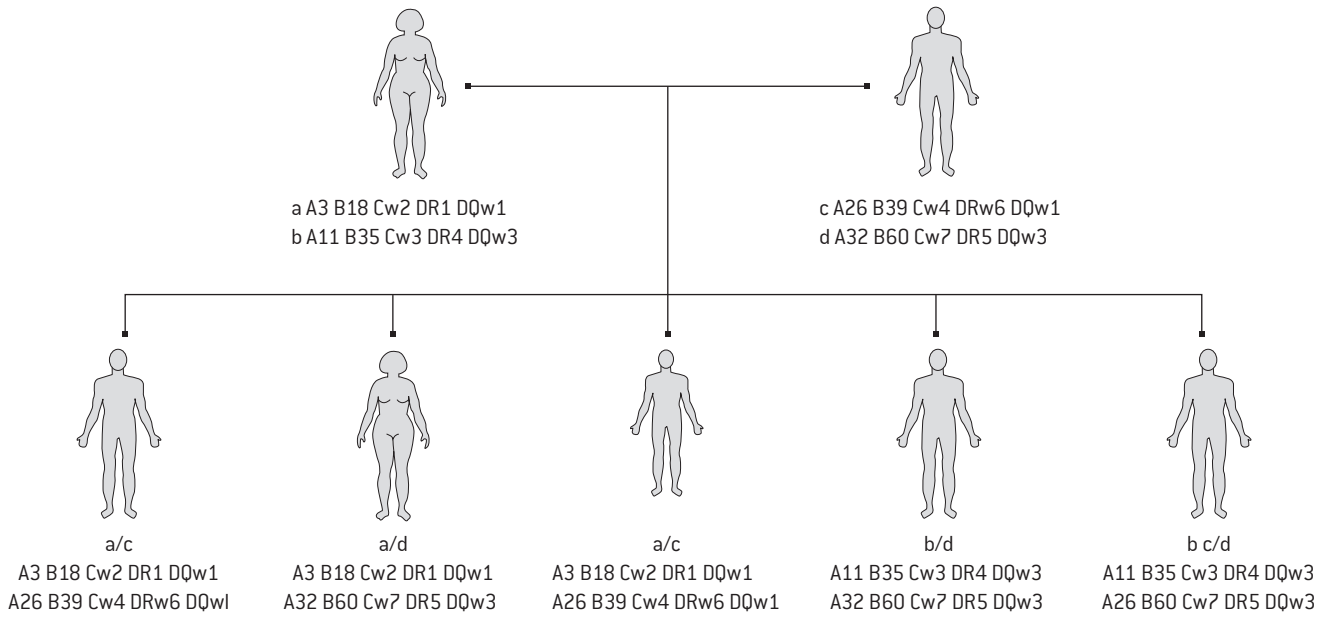


Figura 47-1. Herencia de los antígenos del sistema HLA. Cada padre tiene dos haplotipos: los paternos se designan "a y b" y los maternos "c y d". Cada hijo hereda un haplotipo de cada progenitor y la suma de ambos constituye el genotipo.

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 método 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 las clases 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 el trasplante se efectúa 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 se aplica al trasplante hematológico, en el que 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; sin embargo, este estudio ha caído 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

Charron D. HLA, immunogenetics, pharmacogenetics and personalized medicine. Vox Sang, 2011;100:163-6. Review. Marsh SG. WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System.

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.

Nomenclature for factors of the HLA system, update June 2010. Tissue Antigens, 2010;76:514-8. Review.

Sullivan KA, Kipps TJ. Human leukocyte and platelet antigens. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;2269-2278.

La célula madre hematopoyética

Capítulo 48

José Carlos Jaime Pérez
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 advirtieron 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 calcula que el porcentaje de ellas en la médula ósea es de 1% y en la sangre periférica de 0.01 a 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 (incluidos 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, de acuerdo con 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 poseen la capacidad de generar todos los tipos de células de un mismo tejido), y según sea el tejido de origen en células madre embrionarias (células derivadas de la masa celular interna del embrión temprano, en esta etapa llamado blastocisto) 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, con la capacidad de originar uno o varios tipos de células diferenciadas, como las células de piel, hígado, músculo, 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 de la celularidad sanguínea. En fecha reciente se ha observado que las células hematopoyéticas totipotenciales tienen la capacidad de influir en la regeneración tisular, lo cual se conoce como "plasticidad", que 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 del miocardio, cirrosis, enfermedades neurológicas, etcétera.

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;

en términos simples, se extraen células madre del paciente, se conduce su diferenciación hacia el tipo celular deseado, y al final se injertan en el tejido enfermo.

Desde hace más de 50 años se utilizan los trasplantes de células madre adultas de la médula ósea, que en los últimos 10 años han sido reemplazadas paulatinamente por 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 o semimieloablativa, 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*), 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. Estas células se recolectan mediante leucocitoféresis con máquinas llamadas procesadores celulares o máquinas de aféresis.

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, de los cuales el más característico y empleado con propósitos clínicos es el CD34, que se mide mediante la técnica de citometría de flujo. Se acepta generalmente que se necesita una cantidad mínima de 2.0 a 2.5 millones de células CD34+ por kilogramo de peso del receptor para garantizar un trasplante hematopoyético exitoso.

OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Médula ósea

Ésta constituye la localización principal de las células madre hematopoyéticas en los adultos, ya que durante la ontogenia la hematopoyesis se desarrolla de manera programada como un fenómeno migratorio durante el desarrollo embrionario y fetal, que inicia en el saco vitelino tres semanas después de la fecundación, pasa por una fase hepática posteriormente, y concluye en los espacios de la médula ósea donde la hematopoyesis tiene lugar durante toda la edad adulta.

Sangre periférica

En la actualidad ésta es la fuente más utilizada en la obtención de células hematopoyéticas, tras sustituir a la médula ósea en la mayor parte de las indicaciones de trasplante de hematoprogenitores. Estos progenitores se obtienen de la sangre por recolección automatizada con ayuda de procesadores celulares, previa estimulación del donador o paciente por medio de la administración subcutánea del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF).

Cordón umbilical

Las células sanguíneas recuperadas de la sangre del cordón umbilical y de la placenta al nacimiento representan una opción cada vez más utilizada para trasplantes. Esta sangre es más segura y fácil de obtener y no es tan crítica la necesidad de compatibilidad en el sistema HLA (*human leucocyte antigens*) entre el donador y el receptor. En un trasplante de médula ósea se requiere la compatibilidad de seis antígenos, mientras que al emplear la sangre del cordón umbilical es posible un trasplante exitoso con la compatibilidad de cuatro antígenos HLA.

La sangre umbilical contiene un gran número de células progenitoras hematopoyéticas, se puede recolectar con facilidad y de manera segura, y se emplea en enfermedades como la anemia aplásica, leucemias y diversas enfermedades metabólicas. Su mayor limitante es el volumen recolectado, que por lo regular es menor de 100 ml, el cual resulta suficiente para trasplantar a un receptor de menos de 40 kg. La sangre de cordón umbilical se estudia para descartar la presencia de agentes infecciosos virales y determinar sus antígenos de histocompatibilidad; una vez criopreservada en nitrógeno líquido se mantiene viable por 10 años.

Las células de la sangre de cordón umbilical son menos alorreactivas que las células de la médula ósea y pueden, por lo tanto, ser aptas para trasplantes de receptores no relacionados. Sin embargo, dado que el volumen de células que se pueden obtener en una única recolección es limitado, se halla bajo investigación la forma de optimizar su obtención y fraccionamiento. Además, estas células poseen una excelente capacidad de proliferación y reactividad inmunológica, de tal modo que son entidades ideales para la expansión de células madre *ex vivo* y para la terapia génica.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células madre alogénicas se emplea para el tratamiento de múltiples enfermedades hematológicas malignas y para revertir alteraciones hereditarias de células derivadas de la médula ósea. Una vez infundidas en el receptor, estas células llegan a los espacios de la médula ósea

que constituyen el microambiente medular y llevan a cabo la regeneración de la hematopoyesis en sus tres líneas.

Las reacciones que determinan la compatibilidad tisular y el reconocimiento inmunológico de los antígenos de superficie de la célula son controlados por un grupo de genes denominado complejo mayor de histocompatibilidad, que codifica la expresión del sistema de antígenos humanos de los leucocitos (HLA, *human leucocyte antigen*). El complejo mayor de histocompatibilidad se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6. La compatibilidad de los antiguos HLA entre donador y receptor es un requisito fundamental para el éxito del trasplante, aunque sólo 25 a 30% de los individuos elegibles para el trasplante hematopoyético tiene un donador HLA idéntico, las más de las veces un hermano, lo que ha dado lugar para que se hayan establecido en diversos países registros de individuos cuyos antígenos HLA han sido determinados y que están dispuestos a donar sus progenitores hematopoyéticos. El más grande es el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (IBMTR, *International Bone Marrow Transplantation Registry*).

BIBLIOGRAFÍA

Bock G, Goode J. Stem cells: nuclear reprogramming and therapeutic applications. Chichester: John Wiley & Sons, 2005;3:19.

Jaime JC, Garza I, Ortiz R. Células madre. Medicina Universitaria 2007;9:130-40.

Kaushansky K. Hematopoietic stem cells, progenitors, and cytokines. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;231-250.

Niwa H. Mechanisms of stem cell self-renewal. In: Lanza R, Gearhart J, Hogan B, et al. Essentials of stem cell biology. 2nd ed. Oxford: Elsevier, 2009;73-80.

Capítulo 49

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

David Gómez Almaguer
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 a 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 lo 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 iliacas anterior y posterior, llegar a la médula ósea y obtener el tejido hematopoyético. Aunque esta técnica aún se utiliza de forma ocasional, gradualmente la ha sustituido 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, en la actualidad se prefiere llamar al trasplante de médula ósea 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.

En consecuencia, el trasplante más utilizado hoy en día es el de células hematopoyéticas obtenidas de la sangre periférica. En este tipo de trasplante, dichas células se obtienen de la sangre previa estimulación mediante administración subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Esta sustancia, obtenida por recombinación en bacterias, en particular *E. coli*, aumenta 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 celular 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 sea el origen de las células hematopoyéticas, como sigue:

- Autólogo: cuando las células provienen del mismo enfermo.
- Alogénico: cuando las células proceden 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. 49-1).

Las células hematopoyéticas obtenidas de esta manera son congeladas o refrigeradas y a continuación se administran 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

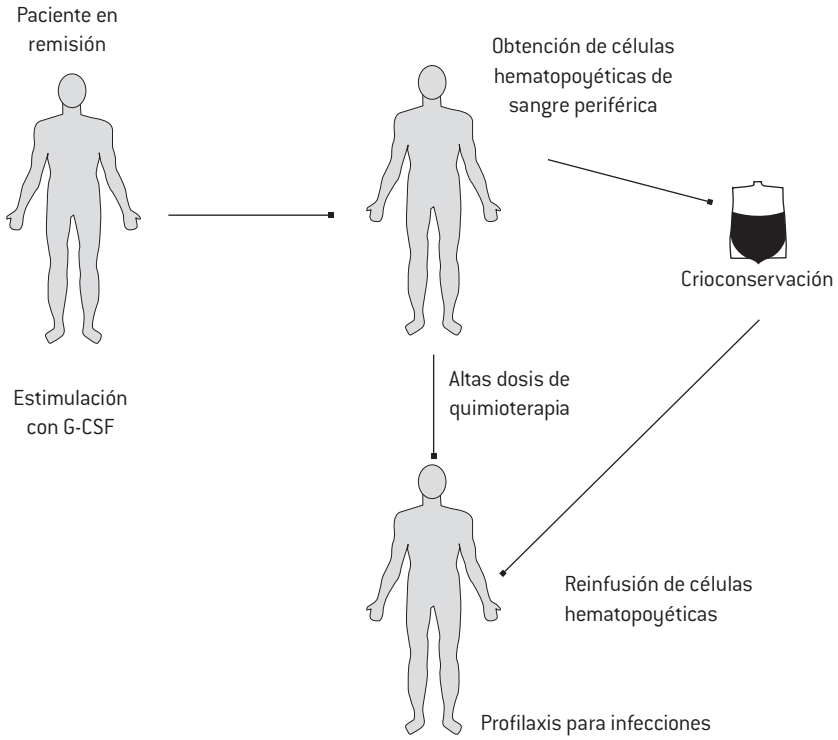


Figura 49-1. Autotrasplante. G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

es "rescatado" por sus propias células hematopoyéticas, que le son trasfundidas 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 sólidas 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 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 propia enfermedad, lo que se conoce como efecto del injerto contra el tumor. Por ejemplo, si el enfermo sufre leucemia, la quimioterapia destruye casi todas las células malignas, pero rara vez esto se efectúa de manera completa, por lo que los linfocitos del donador llevan a cabo la destrucción final del tejido enfermo del receptor y completan así la curación por medio del efecto injerto contra leucemia. Por ello, este tipo de trasplante ofrece mejores resultados si el enfermo padece una anomalía resistente a la quimioterapia, como suele ser el caso de leucemias en recaída o de alto riesgo (fig. 49-2).

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 (*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 de 25% de compartir 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 49-1:

- Restituir la hematopoyesis, después de la quimioterapia o radiación corporal total, utilizadas en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas.
- Establecer una reacción de injerto contra leucemia.
- Reemplazar el tejido hematológico o inmune enfermo.

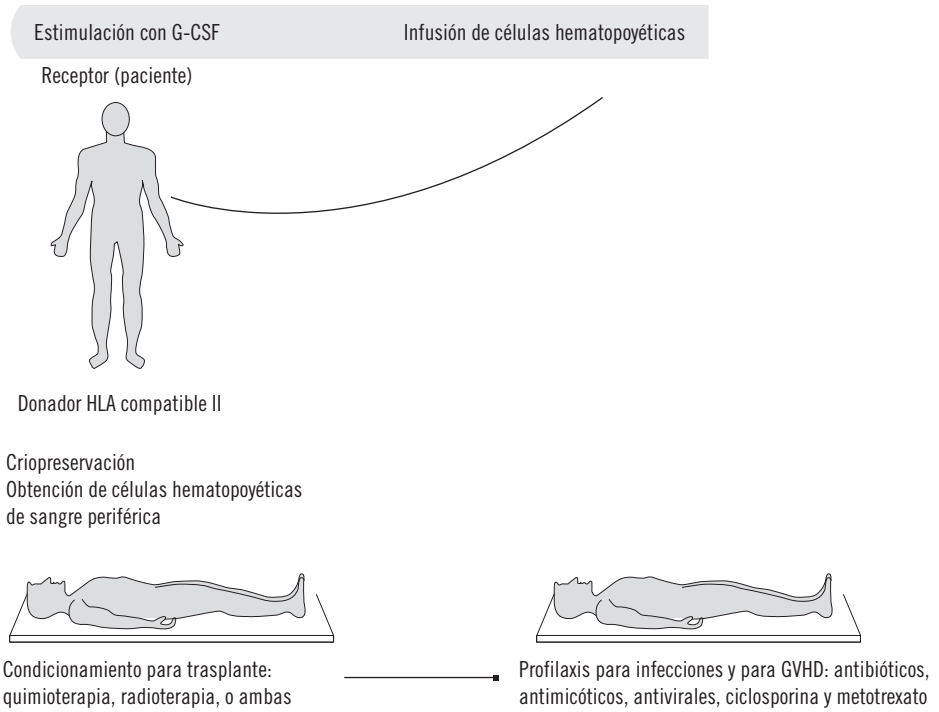


Figura 49-2. Trasplante alogénico. G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GVHD, enfermedad de injerto contra huésped; HLA, antígenos leucocitarios humanos.

Cuadro 49-1. Indicaciones generales para el trasplante de células hematopoyéticas

Trasplante alógeno
Neoplasias hematológicas: leucemias agudas, leucemias crónicas, mieloma múltiple
Neoplasias sólidas: linfomas Hodgkin y no Hodgkin o unicelulares
Anemia aplásica: primaria o secundaria
Síndromes mielodisplásicos
Enfermedades genéticas diversas: anemia de Fanconi, osteopetrosis, histiocitosis
Anemias hemolíticas hereditarias: drepanocitosis, diseritropoyesis congénita, talasemia
Enfermedades autoinmunes seleccionadas
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), aplasia pura de serie roja congénita
Inmunodeficiencia combinada grave, Wiskot-Aldrich, linfohistiocitosis eritrofagocítica
Enfermedades hereditarias por almacenamiento, enfermedad de Glanzmann
Trasplante autólogo
Neoplasias hematológicas: leucemias agudas, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple
Neoplasias sólidas: enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, neuroblastoma
Tumores sólidos pediátricos y cáncer testicular
Enfermedades autoinmunes selecionadas
Amiloidosis

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 del 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 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 $\geq 2.5 \times 10^6$/kg del receptor, aunque dosis de 0.75×10^6/kg se han trasplantado con buenos resultados. Las células CD34+ pueden refrigerarse a una temperatura de 1 a 4°C, si se van a utilizar en los tres a cuatro días siguientes a su extracción. Cuando el trasplante está programado para un momento posterior, las células se conservan por cripreservación en nitrógeno líquido.

Una vez que se cuenta con las células hematopoyéticas, se aplica 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 yatrógena 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 huésped.

Métodos para el trasplante alógeno

En este tipo de trasplante se cuenta con un donador sano, las más de las veces 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 tisular 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 alógeno, 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 quinto y sexto 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 la mayoría 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 emplea la inmunoprofilaxis con ciclosporina y metotrexato (régimen inmunosupresor), fármacos 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, *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 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 la denomina de intensidad reducida, o "no mieloablativa", que ha sido extensamente estudiada y difundida por investigadores mexicanos. En consecuencia, 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, náusea 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 trasplantes de células hematopoyéticas (TCH).

Enfermedad de injerto contra hospedador: factores de riesgo

- Disparidad HLA entre donador y receptor.
- Donador sin parentesco.
- Edad avanzada del receptor, del donador, o 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 los que el donador está emparentado y en 80% de los que intervienen 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 50% de los TCH alógenos sin parentesco.

Complicaciones del régimen inmunosupresor

Osteoporosis; necrosis avascular de la cadera o el hombro; hipertensión arterial; diabetes mellitus; hiperlipidemia; ateroesclerosis 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 de 20 a 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 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 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 de la varicela zoster y el citomegalovirus hasta en 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 individuos con enfermedad de injerto contra huésped 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; y 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 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, tiene 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 se encuentra a la alza.

Una conducta 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 (IUDR, *International Unrelated Donor Registry*), 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 es 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

Gomez 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.

Gomez 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.

Leger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. CMAJ, 2004;170:1569-1577.

Lowsky R, Negrin RS. Principles of hematopoietic stem cell transplantation. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;313-342.

Nash RA. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's dlinical hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009;883.

Ruiz AGJ, Gomez 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.

Capítulo 50

Terapia celular: Introducción a la medicina regenerativa

Consuelo Mancías Guerra
Laura Nely Rodríguez Romo

INTRODUCCIÓN

De manera inicial es necesario formular una pregunta: ¿qué relación tienen la hematología, la terapia celular y la medicina regenerativa? En primer lugar, las células troncales o células madre son un pilar fundamental de la hematología, ya que de ellas se derivan las tres líneas celulares que estudia la hematología: la serie roja, la serie blanca y la serie megacariocítica.

Sin embargo, menos conocido es que las células troncales o *stem cells* (SC) son células indiferenciadas con alto potencial de proliferación que tienen la capacidad de autorrenovación (formar células idénticas a las de su origen, o clonas), así como de generar diversos tipos celulares especializados. Esta última característica es la que las hace tan interesantes para la medicina regenerativa (rama de la medicina que se ha desarrollado considerablemente en los últimos años), y cuyos avances se han vinculado de forma estrecha con los nuevos conocimientos adquiridos sobre las células madre y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos.

La medicina regenerativa se sustenta en el reemplazo de células dañadas por diversos procesos por células sanas en determinados tejidos. Las medidas terapéuticas empleadas pueden incluir trasplante de células madre, el uso de moléculas solubles, terapia génica e ingeniería de tejidos. En la actualidad, el método más empleado es el trasplante de células madre adultas. Sin embargo, todavía no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales las células trasplantadas podrían mejorar o promover la regeneración de los tejidos. Para explicar estos mecanismos se han sugerido varias hipótesis, entre ellas la transdiferenciación celular, algo que se puede traducir como plasticidad, la cual retienen a lo largo de su existencia y que hace que se puedan diferenciar en distintos tipos de células o tejidos no hematopoyéticos de acuerdo con el microambiente donde se encuentran; empero, también existe el efecto secundario a la liberación celular de diferentes moléculas solubles con acciones específicas, los denominados factores estimulantes, con efecto paracrino, es decir, afectan positiva o negativamente a los tejidos circunvecinos. Es probable que se ejecuten ambos mecanismos a la vez, uno con un efecto más tardío que el otro.

El origen de las células que conforman el sistema hematopoyético no se conoce totalmente, pero se sabe que derivan de las células troncales embrionarias, que se encuentran en el blastocisto en desarrollo; allí, en pocas horas, duplican su número y en pocos días se encuentran dispersadas en el embrión donde y, de acuerdo con el sitio en que se alojan, originan células que se diferencian hacia una determinada línea celular, un fenómeno llamado restricción o especialización.

Según sea su origen, las células troncales pueden ser embrionarias o somáticas. Las células troncales embrionarias son totipotenciales, dado que son capaces de generar todos los tipos celulares del organismo. Las del tipo somáticas se consideran multipotenciales o pluripotenciales, ya que generan varios tipos celulares pero sólo dentro de un tejido específico.

La ventaja de las células troncales somáticas es que, a diferencia de las de origen embrionario, no suponen problema ético alguno porque se obtienen a partir de muestras o desechos (médula ósea, placenta y sangre de cordón umbilical), motivo por el cual son las más estudiadas por la medicina regenerativa, desde el decenio de 1950, y actualmente se tiene un panorama bastante claro de su estructura y biología.

Unas células que podrían desempeñar una función importante en la terapia celular son las células mesenquimales (CMS), las cuales son una población heterogénea de células

pluripotenciales espigadas y fusiformes con un núcleo central alargado que contiene dos a tres nucleolos. Éstas pueden aislarse de médula ósea, tejido adiposo y otros muchos tejidos, y reciben su nombre por su semejanza con el tejido mesenquimal embrionario.

HISTORIA DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Las CMS se identificaron por primera vez a finales de la década de 1960 como células presentes en el estroma de la médula ósea, que daban origen al microambiente hematopoyético y por lo que eran llamadas unidades formadoras de colonias de fibroblastos (CFU-F). Se comprobó que estas CFU-F eran multipotentes, dado que poseían la capacidad de originar tejido óseo, cartilaginoso y conjuntivo, así como crecer en cultivos celulares de morfología fibroblastoide *in vitro*. En aquel entonces, la única clase de célula troncal ampliamente reconocida era la de la médula ósea del adulto, la cual se sabía que podía autorrenovarse y tenía la capacidad de diferenciarse en por lo menos dos linajes distintos. Se propuso entonces que las células troncales de la médula ósea en realidad eran CMS, con la capacidad de diferenciarse en una amplia variedad de tejidos mesenquimales. De acuerdo con este concepto, estas CMS pueden servir como una fuente muy amplia de SC en la medicina regenerativa, al reparar tejidos dañados con células bien diferenciadas y sanas; de modo adicional, se demostró que las células de la médula ósea contienen progenitores de fibroblastos que podían trasplantarse junto con las células hematopoyéticas.

Todos los estudios realizados hasta finales del decenio de 1980 se habían realizado en modelos animales y no fue sino hasta años más tarde que se desarrolló una metodología que permitía cultivar y trasplantar células mesenquimales de seres humanos adultos y obtener formación de hueso.

En 1995 se publicó el primer reporte de CMS utilizadas en personas. Desde entonces varios miles de pacientes han recibido infusiones sistémicas de CMS en diversas indicaciones terapéuticas. De manera interesante, en ninguno de los estudios anteriores se ha podido documentar el prendimiento de las células injertadas en el tejido dañado. Por lo tanto, la conclusión más apropiada sería que después de una infusión sistémica de CMS no hay evidencia de efecto terapéutico mediado por injerto y diferenciación de CMS en el tejido enfermo. Sin embargo, dado el beneficio clínico sustancial observado, la pregunta a responder puede ser: ¿cuál es entonces el mecanismo molecular o celular que estimula la actividad de la CMS? Existe una serie de datos que sugiere que hay factores solubles liberados por las CMS, los cuales pueden ser la clave de este mecanismo de acción en las infusiones sistémicas.

Ahora se sabe que las CMS secretan el factor 1 derivado del estroma, el cual desempeña una función primordial en la anidación o *homing* de las células madre hematopoyéticas en el nicho del microambiente de la médula ósea. Las CMS también secretan *in vitro* diferentes interleucinas, factor estimulador de colonias de macrófagos (m-CSF) y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), entre otros. La búsqueda de nuevos mediadores solubles producidos por las CMS es un área muy activa de la investigación y probablemente ayudará a descubrir nuevas moléculas secretadas por éstas que actúan a diferentes niveles. Todo lo anterior pareciera indicar que las SC no reparan tejidos, sino que funcionan como fábricas celulares que producen y secretan mediadores que estimulan la reparación de tejidos o modulan el microambiente local, el cual produce efectos benéficos.

En la actualidad existen algunos estudios clínicos que usan estas células en padecimientos cardiacos, defectos óseos, alteraciones del cartílago, enfermedades renales, enfermedad de Crohn y algunos padecimientos neurológicos. La lista actualizada y oficial puede consultarse en el sitio web del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos: http://clinicaltrials.gov. Las expectativas del beneficio terapéutico de las SC, así como el de las CMS en enfermedades no hematopoyéticas son grandes, dado que al utilizar células autólogas se evitan graves problemas de rechazo inmunológico y de enfermedad de injerto contra huésped.

MORFOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Las células troncales se caracterizan, en términos morfológicos, por presentar una forma espigada, en forma de huso, con la presencia de un núcleo alargado, central, que contiene dos a tres nucleolos. Sin embargo, existe evidencia de que las CMS son heterogéneas morfológica y funcionalmente. Al respecto se han descrito colonias que contienen células fibroblastoides y fusiformes y existen colonias con células de tipo epitelial, más pequeñas, con nucleolos intensamente teñidos y morfológicamente semejantes a las células epiteliales. En fecha reciente se describieron, por medio de citometría de flujo, tres tipos de células en los cultivos de CMS: uno de células pequeñas, fusiformes y agranulares, a las cuales se denominó RS-1; otro de células pequeñas y granulares, llamadas RS-2; y el último conformado por células más grandes y granulares, conocidas como CMS maduras o mCMS. Estos estudios delinean la hipótesis de que las células RS-1 corresponden a CMS progenitoras, con un índice de proliferación elevado y que dan origen a células RS-2, y estas últimas a mCMS.

A principios de la década de 1990 ya se había demostrado la presencia de CMS en un gran número de modelos animales y en seres humanos; a partir de entonces se conocen con el nombre de células troncales mesenquimales, de las cuales aún no se entiende completamente su biología. Hasta la fecha no se ha identificado una molécula que sea única de este tipo celular y que permita obtener o distinguir totalmente de forma selectiva a las CMS.

MULTIPOTENCIALIDAD DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES

El término multipotencialidad se refiere a la capacidad de una célula de dar origen a distintos tipos celulares dentro de un mismo tejido o capa embrionaria. Por consiguiente, una célula troncal hematopoyética es capaz de dar origen a células sanguíneas distintas entre sí morfológica y funcionalmente, pero que pertenecen al mismo tejido (p. ej., linfocito y eritrocito). En este caso ambas células pertenecen al tejido hematopoyético.

La multipotencialidad de las CMS se demostró *in vivo* desde su primera descripción, en la cual se demostró también que eran capaces de producir fibroblastos y osteoblastos, y más adelante se demostró su capacidad de producir condrocitos y tejido conjuntivo. Con posterioridad se reveló además que las CMS humanas tenían también capacidad de diferenciarse en adipocitos y se comprobó asimismo que la diferenciación de estas células depende de su ambiente, y que no todas las células tienen el mismo potencial de diferenciación.

Plasticidad de las células mesenquimales

Estudios recientes sugieren que las CMS pueden diferenciarse no sólo en células del mesodermo, sino que también pueden adoptar un destino endodérmico o ectodérmico. A esta capacidad de transformación se le ha denominado plasticidad celular. Este término define la capacidad de una célula de diferenciarse en células maduras distintas a las de su tejido de origen.

Varios grupos de investigación han estudiado la plasticidad de las CMS, es decir, su capacidad para diferenciarse en miocitos, células de bazo, cartílago, médula, hueso, pulmones, hígado y timo, entre otras. En el año 2000 quedó comprobado que las células del estroma de la médula ósea adulta de seres humanos y ratones podían ser inducidas a diferenciarse en células neuronales *in vitro*. Se demostró también que las CMS expresan marcadores característicos células neurales. De igual manera, se demostró la plasticidad de las CMS hacia tejido nervioso *in vivo* en modelos de trasplante y se encontró que las CMS expresaban marcadores de astrocitos, oligodendroglia y neuronas y los animales presentaban recuperación de funciones nerviosas.

Fuentes alternativas de células mesenquimales

No obstante que la fuente principal de las CMS es la médula ósea, a través de diversos estudios se ha señalado la posibilidad de obtenerlas de fuentes diferentes a este tejido, como la sangre periférica de individuos adultos normales y algunos animales, la sangre periférica de fetos con edades gestacionales de 10 a 14 semanas, la sangre periférica movilizada con factor estimulador de colonias de granulocitos, así como la sangre de cordón umbilical.

En fecha reciente se ha publicado la posibilidad de obtener CMS a partir de una gran variedad de fuentes como el líquido amniótico, páncreas fetal, placenta, gelatina de Wharton y tejido adiposo. Aunque todavía no se cuenta con un protocolo estandarizado para llevar a cabo la obtención y purificación de CMS de estas fuentes, se abre una gran oportunidad de estudio para su aplicación clínica futura.

Aplicación clínica

Su uso clínico presente y futuro, dada la gran capacidad de las CMS de multipotencialidad y plasticidad, abarca enfermedades de los sistemas nervioso, esquelético, cardiaco y hematopoyético, entre otros.

El campo de la terapia celular se encuentra en crecimiento y ofrece hoy día tratamientos para algunos pacientes, por ejemplo, los que requieren injerto de piel, con sistemas de bancos de células a nivel mundial bien organizados.

Las CMS también se han utilizado para promover la angiogénesis, lo que demuestra un efecto positivo en la recuperación del flujo sanguíneo. Se han propuesto por lo menos dos mecanismos para explicar el papel de las CMS en la angiogénesis. Por un lado, hay evidencia que indica la generación e incorporación de células endoteliales derivadas de las CMS a los capilares en formación y, por otra parte, también se ha demostrado que promueven la angiogénesis a través de la secreción de citocinas.

Sin duda, el potencial más prometedor de las CMS se halla en aquellas enfermedades en las que hasta el momento no existe tratamiento, como en el caso de la osteogénesis imperfecta, en la cual los investigadores realizaron un trasplante alogénico de médula ósea en niños y encontraron que al injertarse las CMS, migraron y se incrementó la formación de hueso.

En el terreno de la cardiología, los resultados han sido también favorables. Cuando se introducen CMS en el área infartada del miocardio, éstas previenen el remodelado anormal del tejido y mejoran su recuperación funcional, lo que tiene como resultado una mejoría clínica de los pacientes.

Sin embargo, en el caso de órganos con un mayor nivel de complejidad, como el cerebro, la terapia regenerativa es todavía un reto. No existen hasta el momento tratamientos efectivos a largo plazo para padecimientos como el accidente cerebral vascular, traumatismo encefálico y enfermedades neurodegenerativas, que hagan recuperar las funciones perdidas. Esto puede explicar que las aplicaciones terapéuticas de las SC y las CMS pueden verse limitadas en aquellas enfermedades que requieren el reemplazo de más de un tipo celular, por lo que distintos criterios deben satisfacerse por una enfermedad para tratarla. Estos criterios incluyen la identificación y cuantificación de cada uno de los tipos celulares deteriorados y el reconocimiento de la etiología de

la enfermedad. Al haber más tipos celulares y múltiples órganos o tejidos afectados en una enfermedad, el tratamiento con trasplante de células se vuelve progresivamente más complejo. Mediante estos criterios es posible racionalizar y distinguir cuáles son las posibles enfermedades que pueden beneficiarse de esta terapia a corto plazo y cuáles deben esperar más para someterse a tratamiento.

Por citar algunos ejemplos, la enfermedad de Parkinson que afecta a 2% de la población mayor de 65 años, en la que existe una pérdida progresiva de un solo tipo celular (la neurona que produce la dopamina en la sustancia nigra), podría en principio ser una enfermedad elegible para ser tratada con la terapia celular. Por otro lado, el accidente cerebrovascular (ACV), que es la tercera causa de muerte en el mundo; el traumatismo craneoencefálico (TCE), del que se notifican 1.4 millones anuales de casos nuevos en Estados Unidos; y las enfermedades neurodegenerativas, que aumentan consistentemente año con año, pueden necesitar más tiempo para poder recibir el beneficio de este tipo de tratamiento.

La esclerosis múltiple (EM) es concecuncia de un mecanismo autoinmune con producción de anticuerpos dirigidos contra la mielina, lo cual provoca desmielinización en placas. La discapacidad en estos casos es progresiva debida al daño axonal y a la neurodegeneración irreversibles. Aunque existen inmunoterapias que modulan la reactividad hacia la mielina (interferones), no existen actualmente tratamientos que detengan la progresión de la enfermedad y la remielinización. Diversos estudios han probado que las células madre neuronales tienen la capacidad de restablecer la actividad neuronal y producir nuevas neuronas a través de la transdiferenciación. Las CMS derivadas de la médula ósea del adulto han demostrado inducir efectos inmunomoduladores y neurorregenerativos similares a las células madre neuronales y también demostraron en el laboratorio inducir neuroprotección en modelos animales de encefalomielitis autoinmune experimental crónica.

Existe ya experiencia clínica en pacientes con esclerosis lateral amniotrófica (ALS) y EM que demostraron que la administración intravenosa e intratecal de CMS es posible y segura. En estudios de fases I y II se intenta prevenir la futura degeneración neuronal a través de mecanismos neuroprotectores e inducir neurorregeneración y restauración de la función neuronal.

Otro estudio importante tiene como objetivo principal evaluar la seguridad de este tratamiento en pacientes con EM, además de evaluar la migración de las células trasplantadas marcándolas con Feridex (óxido de hierro superparamagnético detectable con RMN). De la misma manera, la RMN será utilizada para evaluar los cambios en el volumen total de las lesiones cerebrales y el grado de atrofia. Este estudio marcará el camino para futuras aplicaciones de SC en las enfermedades neurodegenerativas en general.

Algunos estudios en animales muestran que la infusión de CMS en líquido cefalorraquídeo contribuye a la mejoría de la función neurológica posterior al daño espinal. Existe un estudio egipcio, actualmente en curso, en el cual se administran CMS autólogas derivadas de la médula ósea en pacientes con daño medular espinal. Este protocolo tiene como hipótesis que dichas células promueven la regeneración neuronal en el sitio dañado. Se pretende vigilar la seguridad del tratamiento por medio de la ausencia de cambios neuronales, infecciones o elevación de la presión intracraneal o cualquier crecimiento anormal o formación tumoral por medio de RMN, además de que se medirá la eficacia por medio de la mejoría en la función neurológica en pacientes con daño espinal crónico.

Otro estudio para medir la seguridad de la inyección intratecal de CMS autólogas de médula ósea expandidas *ex vivo* como tratamiento para daño espinal se lleva a cabo en Luisiana, Estados Unidos. Como objetivo secundario, este protocolo pretende valorar si el tratamiento genera mejoría funcional (control neuromuscular y sensibilidad) de las áreas afectadas.

Como éstas, existen muchas otras investigaciones en curso; sin embargo, aún no se pueden emitir conclusiones definitivas (cuadro 50-1). Seguramente muy pronto habrá resultados importantes en esta nueva área de la medicina.

Por fortuna, el uso de estas células en los estudios clínicos ha probado no tener riesgos para el individuo hasta el momento, ya que no han sido capaces de producir teratomas, evitando el riesgo de rechazo inmunológico al ser autotrasplantadas, ya que pertenecen al mismo individuo en el que se implantan.

Cuadro 50-1. Algunas aplicaciones actuales de la medicina regenerativa

Aplicaciones actuales
Enfermedades de los sistemas nervioso, esquelético, cardiaco y hematopoyético
Enfermedades que requieren injerto de piel
Enfermedades que afectan la vasculatura, como el infarto al miocardio; en especial, puede ayudar en enfermedad vascular periférica, como la revascularización en el caso de pacientes diabéticos
Aplicaciones en estudio
Enfermedad de Parkinson
Esclerosis múltiple
Esclerosis lateral amiotrófica
Daño medular espinal
Aplicaciones futuras previsibles
Osteogénesis imperfecta
Accidente cerebrovascular
Traumatismo encefálico agudo

Por todo lo anterior, pareciera ser que la terapia celular es promisoria, aun cuando todavía hay que librar obstáculos éticos, de disponibilidad, viabilidad celular, control de la diferenciación e injerto, entre otros.

La actualización constante en el estudio de las CMS será indispensable para llegar a conocer a fondo su biología, su capacidad de diferenciación y su función en diversas enfermedades, así como su aplicación en la medicina regenerativa y terapia celular, ya que existen aún muchas preguntas sin respuesta:

¿Serán todas las poblaciones de células madre del adulto realmente células progenitoras?, ¿cuál será el verdadero rango de capacidad de diferenciación de estas células?, ¿hasta qué punto pueden ser reguladas y usadas en clínica?

La medicina regenerativa se encuentra en pleno crecimiento y puede producir grandes expectativas que brindan esperanza y entusiasmo para aplicaciones futuras, pero finalmente pueden ser falsas y anticipadas. Es necesario ser cautelosamente optimistas pero realistas acerca del uso clínico que esto puede traer, sin permitir que exceda a la ciencia de los estudios clínicos controlados.

BIBLIOGRAFÍA

Broxmeyer HE. Will iPS cells enhance therapeutic applicability of cord blood cells and banking? Cell Stem Cell, 2010;6(1):21-4.

Flores-Figueroa E, Montesinos J, Mayani H. Mesenchymal stem cell; history, biology and clinical application. Rev Invest Clin, 2006;58-5 (México sep/oct).

Gaëtan JR. Adult cell therapy for brain neuronal damages and the role of tissue engineering. Biomaterials, 2010;31:2105-2120.

Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Deans RJ, Krause DS, Keating A. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy, 2005;7:393-5.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JE, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, 1999;284:143-7.

Seres KB, Hollands P. Cord blood: the future of regenerative medicine? Reprod Biomed Online, 2010;20(1):98-102.

Capítulo 51

Principios de inmunología aplicados a la hematología

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 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 tal modo que cualquier alteración de estos componentes ocasiona 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) y el tejido linfoide del aparato respiratorio (BALT).

Kipps, citado en la bibliografía de este capítulo, describe ampliamente las características estructurales de los órganos y tejidos.

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 antígenos 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, entre ellas los linfocitos citolíticos naturales o NK (*natural killer cells*), eosinófilos, neutrófilos y células cebadas (mastocitos).

Las células presentadoras interactúan con los linfocitos TCD8 al mostrar el 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 que se conocen como HLA-A, HLA-B y HLA-C, y pueden identificarse 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 de antígenos, se conocen como moléculas HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ y pueden reconocerse 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 la emisión de señales para que ocurra la diferenciación y maduración de los linfocitos T. Asimismo, en este órgano, las células T doblemente 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 incrementa la susceptibilidad a ciertas infecciones bacterianas, sobre todo por gérmenes encapsulados, como neumococos.

Los ganglios linfáticos funcionan como filtros de linfa y atrapan antígenos y bacterias, además de células neoplásicas.

Respuesta inmune adquirida o adaptativa

Tiene cuatro características que la distinguen de otras respuestas biológicas:

- **Es específica.** Esta propiedad se manifiesta esencialmente en los anticuerpos y los linfocitos T; su fundamento químico se conoce con detalle.
- **Es transferible.** Esto significa que es posible trasladar la respuesta humoral (anticuerpos) o celular (linfocitos) de un ser humano a otro.
- **Es inducible.** Se genera la respuesta humoral (anticuerpos) con la inmunización activa, como en la vacunación.
- **Tiene memoria.** Por lo general, la respuesta primaria es 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 es inespecífica, no es inducible, no es transferible y carece de 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 eliminar 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 atenuar 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 intervienen monocitos, macrófagos, células dendríticas y en general todas las células del sistema fagocítico mononuclear.

En fecha reciente se ha descrito una serie de moléculas encontrada sobre la membrana citoplásmática de estas células que interactúa 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, sobre todo 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 identificarse mediante anticuerpos marcados con compuestos fluorescentes por medio de 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 en particular la intervención de los anticuerpos y se halla bajo la regulación de 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 la forma en que ocurre esta interacción que tiene 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 II sobre la superficie celular. Los linfocitos T cooperadores reconocen a los antígenos procesados que se presentan junto con las moléculas HLA de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y reciben también otras señales coestimuladoras provenientes de las células presentadoras de antígeno, lo cual activa a dichos linfocitos. 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 con la producción de IgM; esta reacción, llamada respuesta primaria, tarda más de 14 días en producirse y los anticuerpos son 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 apenas tres días y es cuantitativamente mayor que la respuesta primaria.

La respuesta inmune humoral contra antígenos dependientes del timo se distingue, 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

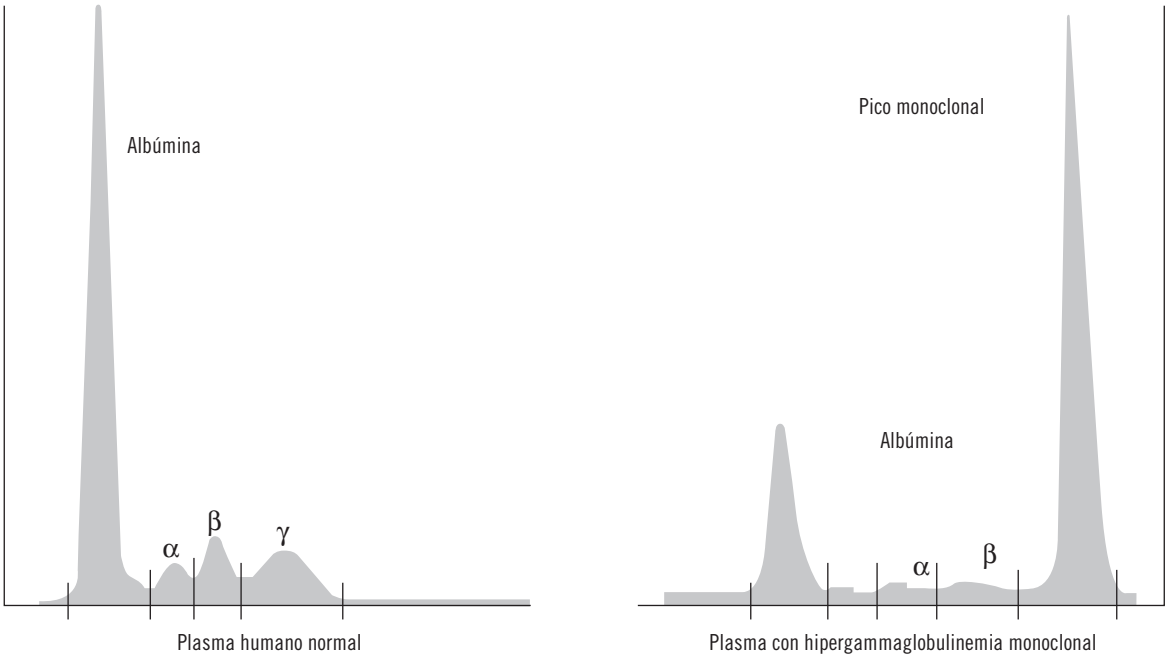


Figura 51-1. Electroforesis de Plasma.

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 IgG, IgA, IgM, IgD e IgE

Todos los anticuerpos se mueven en la fracción de las gammaglobulinas durante la electroforesis de las proteínas del suero. En la figura 51-1 se presentan los diagramas de una electroforesis de suero normal y un caso patológico.

Los anticuerpos son proteínas glucosiladas de peso molecular variable que se clasifican en cinco isotipos o clases llamados inmunoglobulinas: G o IgG, A o IgA, M o IgM, D o IgD y E o IgE. Las propiedades sobresalientes de las inmunoglobulinas se observan en el cuadro 51-1.

Las inmunoglobulinas son los efectores 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 distinto de los demás, diferencia que se determina por el sitio activo del anticuerpo, en el que se encuentra la región hipervariable.

La estructura básica de los anticuerpos, con base en el ejemplo de la inmunoglobulina G, consta de dos cadenas pesadas y dos ligeras (fig. 51-2). Las cadenas pesadas son

Cuadro 51-1. Estructura y propiedades de las inmunoglobulinas

Isotipo	Forma	Peso molecular (Da)	Concentración en plasma (mg/100 ml	Vida media (días)	Fijación a complemento (vía clásica)	Lisis bacteriana	Actividad antiviral	Paso por placenta
IgG	Monómero	150 000	1 000	21	+	+	+	+
IgA	Monómero	16 000	200	6	0	+	+++	–
	Dímero	400 000						
IgM	Pentámetro	900 000	120	6	+++	+++	+	–
IgD	Monómero	180 000	3	3	0	–	–	–
IgE	Monómero	190 000	0.05	2	0	–	–	–

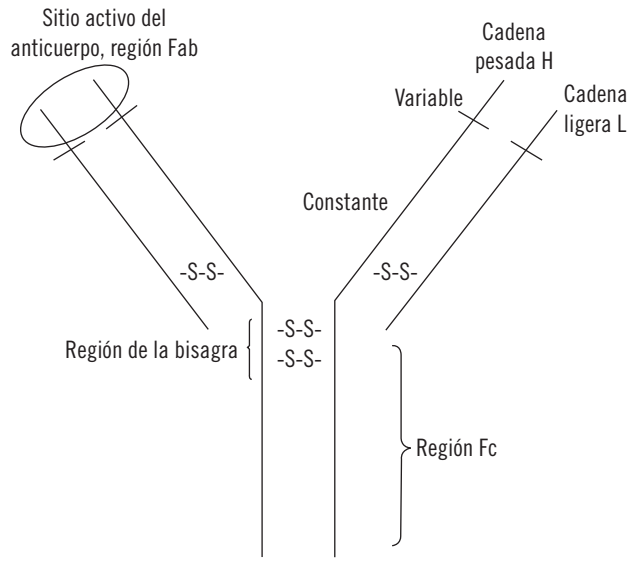


Figura 51-2. Estructura general de la inmunoglobulina G. Fab: fracción de unión del (anticuerpo Santigen binding). Fc: fracción cristalizable.

diferentes según sea 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 relaciona con la cadena pesada de la inmunoglobulina A, y así sucesivamente.

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, está la subregión 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 forma compacta o globular que se conoce como dominio, de modo tal 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 posee 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 en clínica como el síndrome de hiperviscosidad, con síntomas clínicos de predominio neurológico. La vida media de la IgM es de seis días y constituye 6% de las inmunoglobulinas plasmáticas.
- La inmunoglobulina G es un dímero formado por dos cadenas pesadas y dos 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 tales 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, que llegan a la circulación materna durante la hemorragia transplacentaria que ocurre en casi todos los embarazos. Cuando se ha producido la sensibilización al antígeno D, durante el siguiente embarazo la madre experimenta una respuesta inmune secundaria 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. La IgG no aglutina 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 80% de las inmunoglobulinas en el plasma.
- La inmunoglobulina A existe en dos formas: una monomérica que circula en la sangre y otra dimérica que abunda en las secreciones biológicas, como calostro, leche, bilis, saliva, etc. Esta forma dimérica está además protegida por una proteína llamada componente secretor. La vida media de la IgA es de seis días y constituye 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 fijada en los basófilos de la sangre y en las células cebadas de la submucosa de los aparatos urinario, respiratorio y digestivo. Algunas parasitosis inducen un aumento de este anticuerpo en la circulación, al igual que los padecimientos alérgicos, como el asma y la rinitis alérgica. La IgE constituye 0.004% de las inmunoglobulinas plasmáticas.
- La inmunoglobulina D se encuentra presente sobre todo 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 plasma que emigran precisamente en la región γ durante una electroforesis de proteínas. En la parte izquierda de la figura 51-1 se observa la electroforesis de proteínas del plasma 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 51-1.

El cuadro 51-2 consiste en un resumen de las características importantes de las inmunoglobulinas humanas.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un conjunto de más de 20 proteínas que circulan en el plasma 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 escisión química de las moléculas inactivas que están en la circulación permite que éstas adquieran actividad enzimática (fig. 51-3). 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:

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 con técnicas de laboratorio para cuantificar anticuerpos. Aunque ya en desuso, la técnica de fijación del complemento fue bastante empleada en otra época. El complejo de ataque a membranas está formado por C5-C9.

Función opsonizante

Durante el proceso de activación, algunos fragmentos proteínicos, producto 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.

Cuadro 51-2. Características de las inmunoglobulinas humanas

Isotipo	Cadena pesada	Cadena ligera	Cadena	Componente secretado	Activa el complemento (vía clásica)	Subtipos
IgG	γ	κ o λ	No	No	Sí	IgG 1, 2, 3 y 4
IgA	μ	κ o λ	Sí	No	Sí	1, 2
IgM	α	κ o λ	Sí	Sólo la IgG forma secreciones	No	1, 2
IgD	ε	κ o λ	No	No	No	No
IgE	δ	κ o λ	No	No	No	No

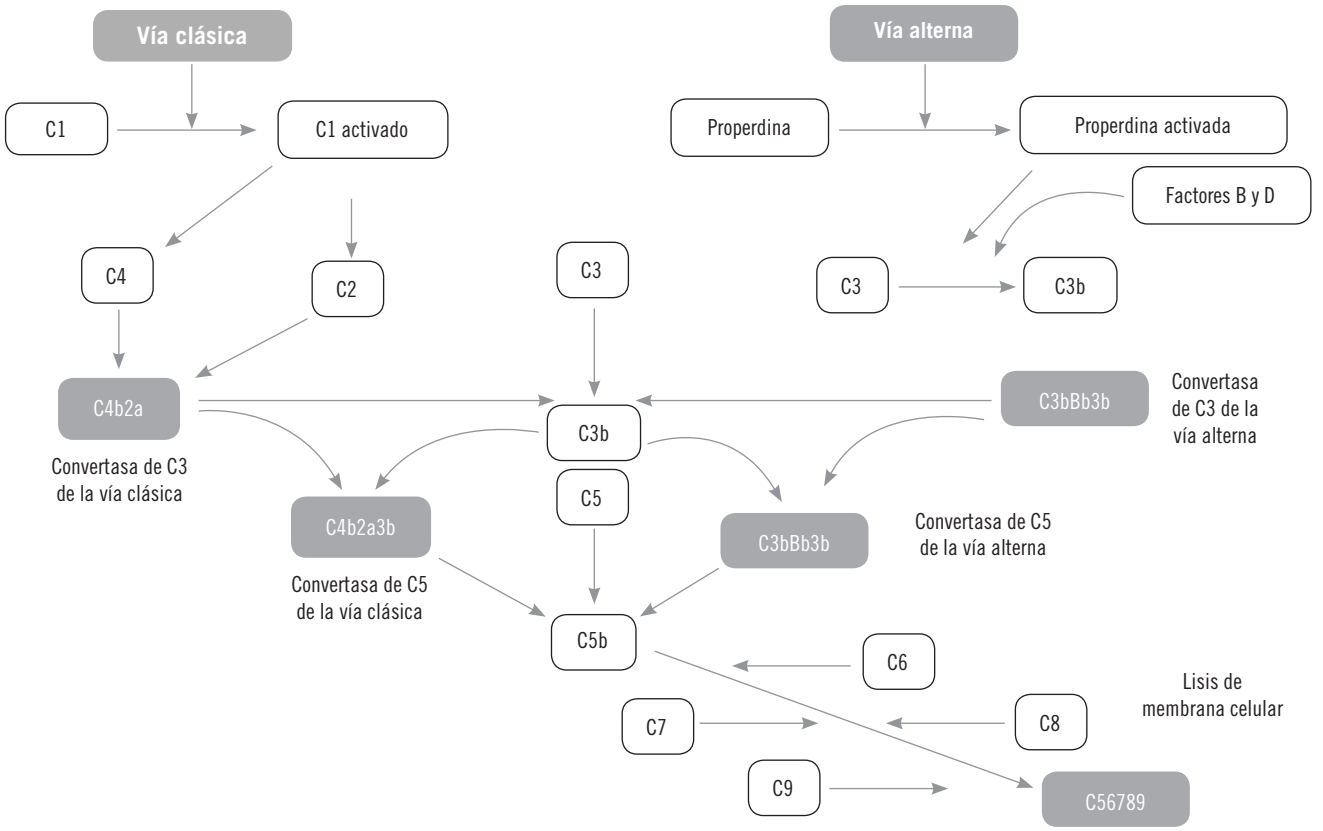


Figura 51-3. Vías de activación del complemento. La vía clásica es activada por complejos inmunes y la vía alterna por polisacáridos de la pared bacteriana. Las dos vías conducen a la formación de C3-convertasa, C4b2a, que cataliza la escisión de C3 en C3a y C3b. La cantidad de C3b puede incrementarse, dado que esta molécula es al mismo tiempo sustrato y producto de la vía alterna. 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 por las moléculas C5b a C9. Este complejo, al actuar sobre la membrana celular, produce un defecto de aproximadamente 100 Å de diámetro. En el caso del eritrocito, esto propicia la fuga de la hemoglobina hacia el plasma, es decir, hemólisis, como en el caso de la incompatibilidad en el sistema ABO.

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 ocurre 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 conformacionales 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 activa 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. Este fenómeno aparece en casos de enfermedades autoinmunes, aunque también en algunas infecciosas. La concentración de ciertos componentes se afecta y desciende 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 de la susceptibilidad a las infecciones.

Pruebas clínicas para valorar el sistema del complemento

En la actualidad es posible determinar de manera individual casi todos los componentes de este complejo proteico, pero además de costoso sólo los laboratorios clínicos especializados tienen la capacidad de efectuar todas las cuantificaciones. No obstante, con la cuantificación de C3 y 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 de importancia patológica. Algunos instrumentos actuales promovidos por la automatización tecnológica sólo determinan que ciertas concentraciones se hallan 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 aún es de gran utilidad para el especialista clínico: la prueba del complemento hemolítico al 50% o CH5O. 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 participantes, 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 cooperadores (Th) o CD4 y los linfocitos T citotóxicos o supresores (Tc) CD8. Los linfocitos Th 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 identificarse 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 linfoide.

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 con ayuda de 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 sean 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+ pueden subdividirse a su vez en células Th1 y Th2, de acuerdo con 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 transferirse 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 un grado elevado 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 redisposición 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 causante de daño celular y tisular

La respuesta inmune que contribuye a mantener libre de infecciones al organismo también puede ocasionar 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 provocan 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 el asma y la rinitis alérgica.
- **Mecanismo tipo II o citotóxico.** En este mecanismo los anticuerpos IgG o IgM reaccionan con un antígeno sobre la membrana citoplasmática 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.

  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 los macrófagos 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, al margen de la activación 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 T, que son los que producen el daño directo por citotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology updated edition: functions and disorders of the immune system. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2010.

Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol, 2003;111(Suppl 2):S442-S459.

Kipps TJ. The organization and structure of lymphoid tissues. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010;75-85.

Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet, 2001;357:1777-1789.

Pearman M, Diego V. Inmunología básica y clínica. 2a ed. Elsevier, 2011.

Salinas CMC. Inmunología médica. México: McGraw-Hill, 2007,117-123.

Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med, 2001;344: 10581066.

Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med, 2001;344: 1140-1144.

Capítulo 52

Fundamentos de biología molecular en hematología

Javier Garcés Eisele
Virginia Reyes Núñez
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. En consecuencia, 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 son todavía 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 cosas, 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, del inglés *polymerase chain reaction*). Al momento presente, puede afirmarse que el entendimiento de los procesos patológicos humanos, y por ende el diagnóstico clínico, se ha modificado 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 se utilizan con mayor frecuencia 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 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 determina 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 luego 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 52-1 (encarte a color).

Para realizar la hibridación se usan "sondas", que consisten en fragmentos de ácidos nucleicos, casi siempre 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 de acuerdo con las reglas universales de complementariedad con el fragmento de interés. La marca de la sonda ya hibridada permite localizar el fragmento de interés (fig. 52-2, 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 la conoce como FISH por sus siglas en inglés (*fluorescent* in situ *hybridization*) y es muy útil para demostrar anomalías numéricas o aneuploidías de los cromosomas, pero también ha probado ser muy eficiente para mostrar numerosas translocaciones y deleciones. 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 aneuploidías de un cromosoma dado directamente en células en interfase.
- Sondas que se hibridan con una región de interés, con frecuencia un gen particular. Se trata de sondas específicas de un locus. Estas sondas permiten visualizar pequeñas deleciones 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.

En esencia, los métodos de amplificación consisten 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 incrementar 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 es la más usada y versátil. Su principio es relativamente sencillo; consiste en un proceso cíclico en que se repiten tres hechos (fig. 52-3, 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 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 en particular 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. 52-3 y 52-4, encarte 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 transcription-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 conocer el número de copias que se encuentran. La determinación del número de copias no es un asunto menor 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. 52-5, encarte a color). Cuando se pretende cuantificar por amplificación es necesario 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, es posible determinar 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.

Actualmente se dispone 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 puede deducirse 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 cuantos de éstos se denominan mutaciones en punto, y su detección puede realizarse directamente por PCR, como se indica en la figura 52-6 (encarte a color). Para ello se aprovecha que la polimerasa Taq de DNA, utilizada habitualmente 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, al crearlo o destruirlo. Por lo general, esta variante analítica del polimorfismo del tamaño de fragmentos de

restricción se conoce como RFLP-PCR (*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 (*nucleic acid sequence based amplification*) y otro que utiliza una ligasa, llamado LCR (*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 de que, cualquiera que sea el 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. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams hematology. 7a ed. New York: McGraw-Hill, 2006;125-136.

Provan D, Gribben J. Detection of minimal residual disease in hematological malignancies. In: Provan D, Gribben J (eds.). Molecular hematology. 2nd 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.

Schrenzel J, Hibbs JR, Persing DH. Tecnologías de hibridación en serie. En: Henry JB (editor). El laboratorio en el diagnóstico clínico. Madrid, España: Marbán Libros, 2005:1296-1303.

Unger ER, Piper MA. Diagnósticos moleculares: técnicas y principios básicos. En: Henry JB (editor). El laboratorio en el diagnóstico clínico. Madrid, España: Marbán Libros, 2005:1275-1286.

Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. Nature, 1953;171:737-738.

Zimring JC, Nolte FS. Reacción en cadena de la polimerasa y otras tecnologías de amplificación. En: Henry JB (editor). El laboratorio en el diagnóstico clínico. Madrid, España: Marbán Libros, 2005:1287-1295.

Capítulo 53

Biología molecular en las enfermedades hematológicas

Javier Garcés Eisele
Virginia Reyes Núñez
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 diagnósticos. El laboratorio clínico moderno donde se atiende a pacientes de enfermedades hematológicas no puede prescindir de esta tecnología. El cuadro 53-1 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 seleccionados de aplicaciones en las diversas áreas de la hematología, asumiendo que los principios son semejantes para las aplicaciones afines.

Cuadro 53-1. Aplicaciones de la biología molecular en hematología

Área	Aplicaciones diagnósticas
Anemia	Hemoglobinopatías Talasemias Enzimopatías
Hemopatías malignas	Translocaciones Rearreglos genéticos Detección de enfermedad residual mínima
Hemofilia y trombofilia	Mutaciones en factores de coagulación
Hemocromatosis	Mutaciones en el gen HFE
Trasplante hematopoyético	Tipificación de antígenos HLA Detección de quimerismo

Hemoglobinopatías y talasemias

El estudio molecular de las hemoglobinopatías implica un hecho histórico, ya que el término enfermedad molecular lo acuñó Linus Pauling en 1949 para indicar que todo el espectro 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.

Existen dos formas genéricas de trastornos moleculares de la hemoglobina capaces de causar anemia: las anormalidades estructurales de la molécula, llamadas hemoglobinopatías, y las talasemias, que son anomalías cuantitativas de 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 causa de la HbS. Una mutación en punto altera el séptimo codón y cambia el ácido glutámico por una valina. Dicho cambio modifica 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 efecto de la ausencia o la síntesis reducida de las cadenas α. La familia de genes de la 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 incrementan la tasa de duplicación o la supervivencia, o ambas, de las células afectadas. En muchas ocasiones, las alteracio-

nes moleculares son específicas para una neoplasia particular, al punto de que el diagnóstico definitivo se fundamenta en algunos casos en la demostración de la anormalidad molecular. En general, estas alteraciones afectan el funcionamiento o la regulación de oncogenes y antioncogenes que intervienen 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 diferenciar las células malignas mediante 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 continúan en rápida proliferación. 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 alógenos 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 tal 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 53-2 se resumen las translocaciones más frecuentes en padecimientos oncohematológicos.

Cuadro 53-2. Translocaciones y padecimientos relacionados más frecuentes

Translocación	Padecimiento ralacionado
IgH/MYC/CEP8	Leucemia linfoblástica Linfoma no Hodgkin Linfoma de Burkitt
AM L I/ETO	Leucemia mieloide (M2)
BCR/ABL p190	Leucemia linfoblástica
BCR/ABL p210	Leucemia granulocítica crónica
Fusiones con MLL	Leucemias agudas
TEL/AM ILI	Leucemia linfoblástica en edad pediátrica
Bc12AgH	Linfoma centrofolicular
Translocaciones de Bcl6	Linfomas de estirpe B
PML/RARa	Leucemia promielocítica
CBFB/MYH 11	Leucemia mielomonocítica
Deleción 5q-	Síndromes mielodisplásicos

Cromosoma Filadelfia en la leucemia granulocítica crónica

Las técnicas de citogenética y biología molecular han demostrado que la leucemia granulocítica crónica (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 LGC que se identificó. En la citogenética tradicional, el cromosoma Filadelfia se describe mediante la expresión t(9;22)(q34.1;q11.2), que indica 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 afecta 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. 53-1, 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 genera 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, dado que cuando ésta excede 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 (fig. 53-1, encarte a color).

Después del trasplante alogénico 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 ésta.

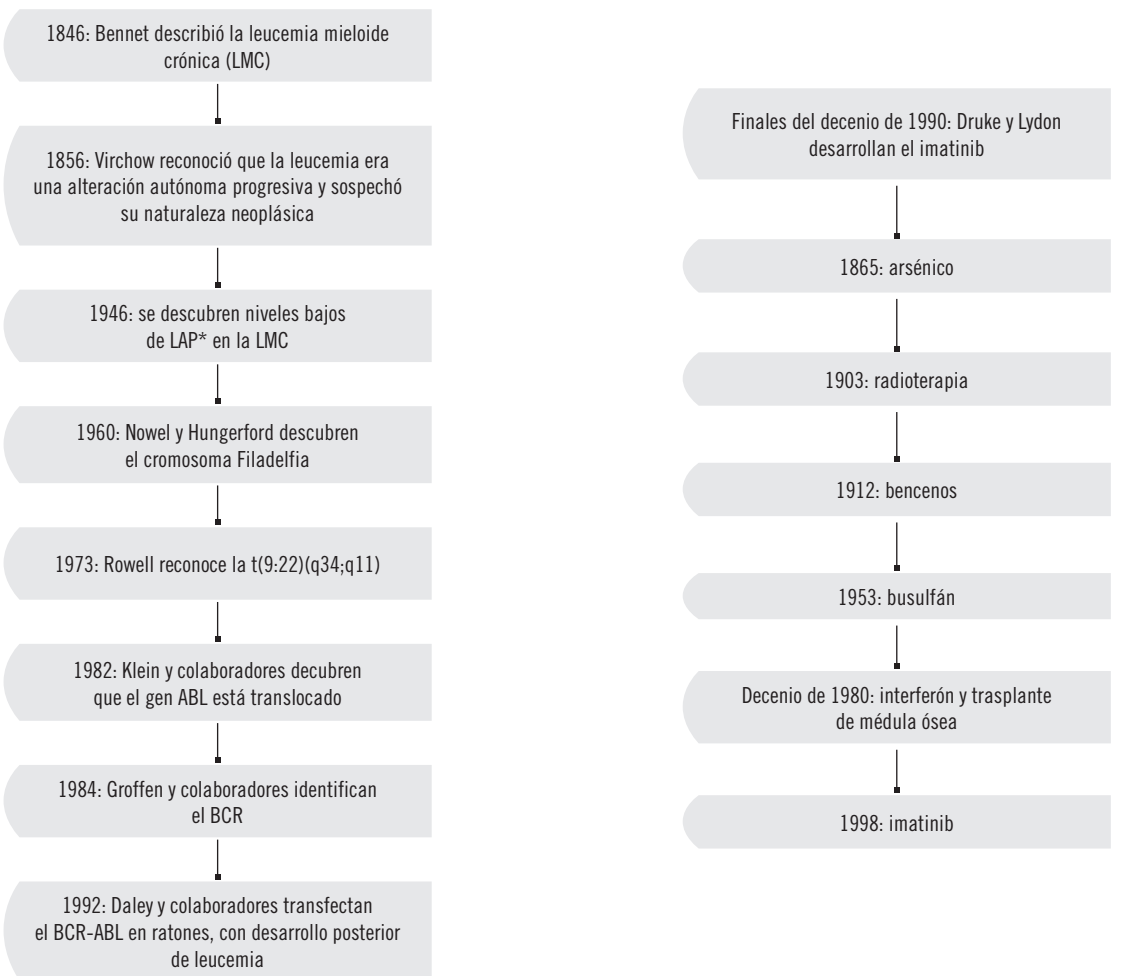
El descubrimiento de que el gen de fusión BCR-ABL1 codifica a una cinasa de tirosina constitutivamente activada llevó al descubrimiento del mesilato de imatinib, un inhibidor específico de esta enzima. La resistencia al imatinib, a su vez, dio lugar al descubrimiento de inhibidores más poderosos de la enzima, como el dasatinib y el nilotinib. El progreso en el conocimiento y el tratamiento de la LGC se puede observar en la figura 53-2.

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 notoria, 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, respectivamente). Estas mutaciones pueden detectarse mediante FISH (*fluorescent in situ hybridization*) o PCR *(polymerase chain reaction*).

Como ocurre con la LGC, se ha demostrado la anormalidad genética en las células de estirpes mieloide y linfoide, lo que indica que la mutación ocurrió en una célula madre pluripotencial.



*LAP: fosfatasa alcalina leucocitaria (leucocyte alkaline phosphtase).

Figura 53-2. El progreso en el conocimiento y el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica. LAP, fosfatasa alcalina leucocitaria.

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, cuya presencia 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 95% de los pacientes con policitemia vera y en 50% de aquellos con trombocitosis esencial o 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 ella (5%) tienen por lo regular una mutación en el mismo gen, con más frecuencia en el exón 12. Este último grupo posee casi siempre un recuento plaquetario y leucocitario normal o casi normal y antes de descubrirse esta mutación se clasificaban como pacientes con "eritrocitosis idiopática".

Por su parte, los individuos 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 personas que desarrollan trombosis venosa portal, esplénica o esplácnica; en estos casos, cuando no hay características para el diagnóstico de un síndrome mieloproliferativo clásico, se deben considerar como pacientes con un "trastorno mieloproliferativo no clasificado". La conducta diagnóstica basada en el estado mutacional de JAK-2 en la policitemia vera se muestra en la figura 53-3.

La figura 53-4 muestra la clasificación de los trastornos mieloproliferativos según su patogenia molecular.

ESTRATEGIAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

Desde hace varios decenios, una de las preguntas que se hace el médico participante en el tratamiento de padecimientos oncohematológicos es el momento en que debe suspender o continuar la terapia de consolidación, con base en el grado de erradicación de la enfermedad. El término de enfermedad residual, como ya se mencionó, se refiere a la masa

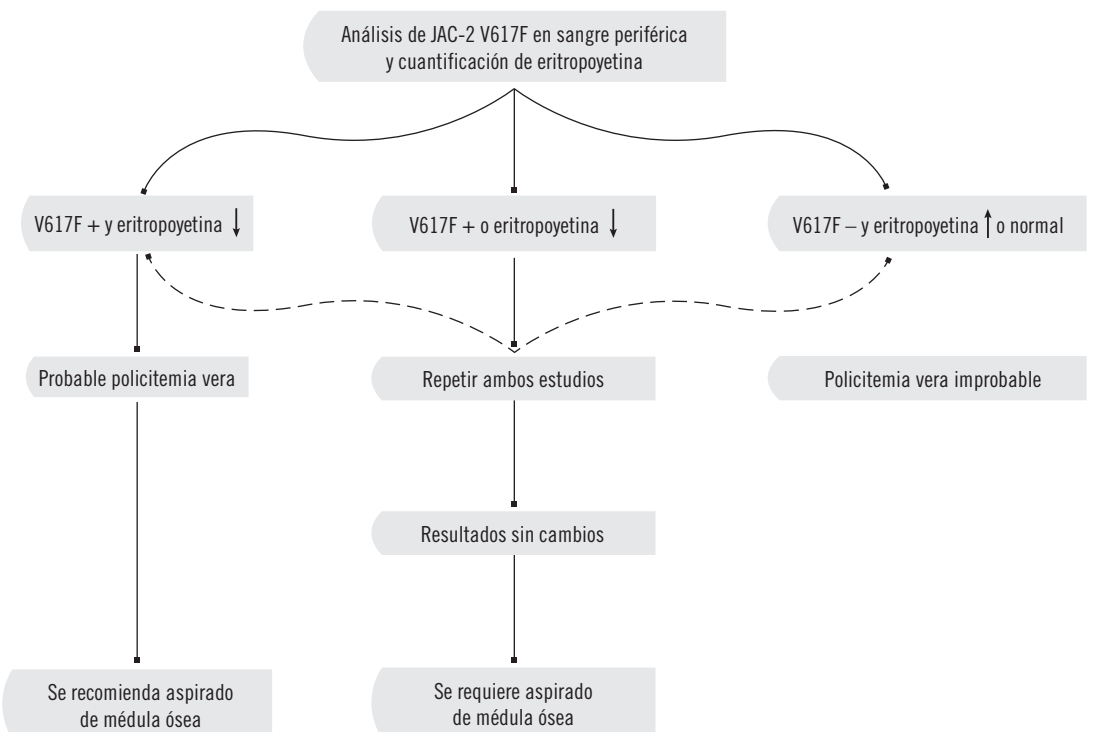


Figura 53-3. Conducta diagnóstica de la policitemia vera según el resultado del análisis mutacional de JAK-2.

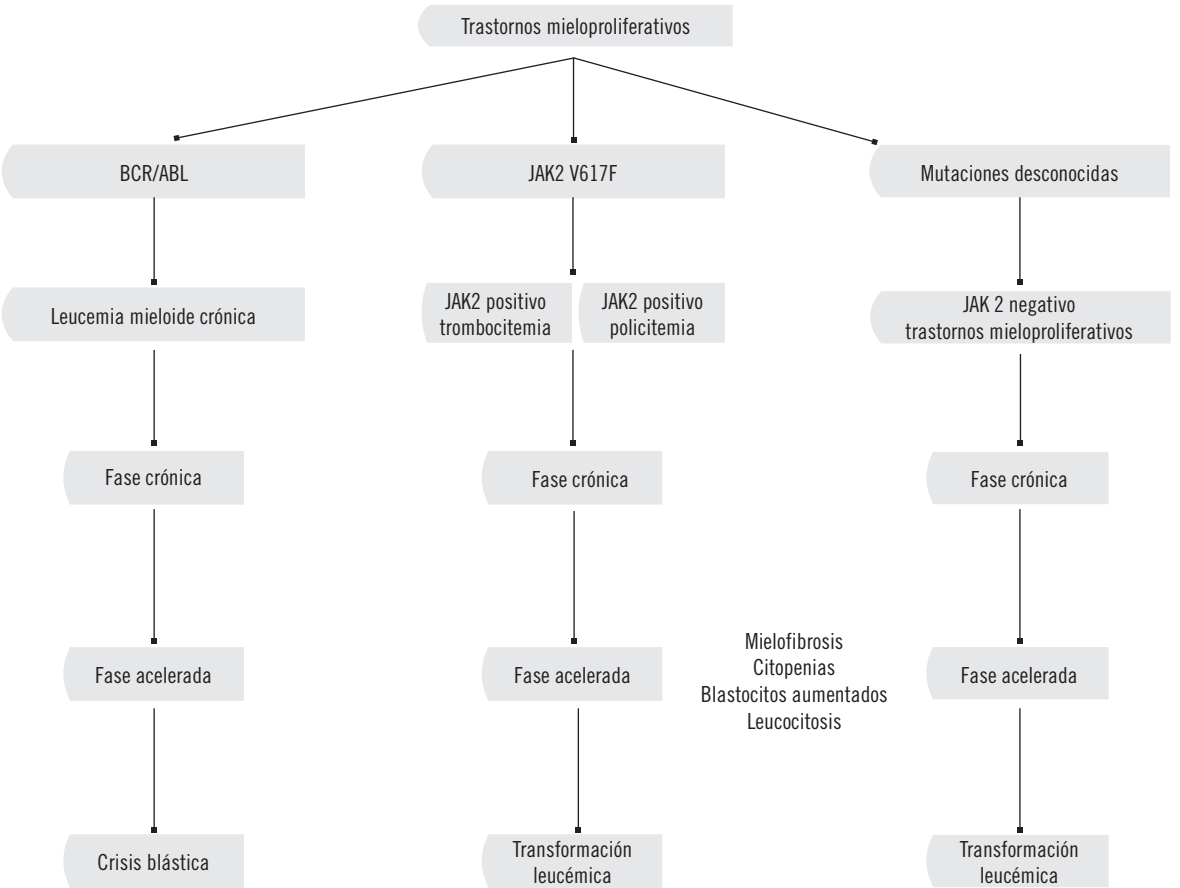


Figura 53-4. Clasificación de los trastornos mieloproliferativos de acuerdo con su patogenia molecular.

tumoral que persiste en un enfermo después de completar un esquema de tratamiento considerado como completo o eficaz. Se acepta de manera unánime que si un individuo con leucemia aguda tiene una o más células malignas por cada 1 000 células normales (10-3), la recaída ocurrirá tarde o temprano. Sin embargo, no está del todo claro qué sucede con los sujetos que tienen una masa tumoral residual de 10^4 o 10^5, es decir, una célula maligna por cada 10 000 o 100 000 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 para satisfacer 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 oposición, es más apropiado conocer las indicaciones precisas de cada método y en algunas circunstancias utilizar ambos de manera complementaria. En consecuencia, existe una variante de la citometría de flujo que permite el aislamiento de poblaciones celulares con una pureza superior a 99% que se conoce más por su nombre en inglés de *cell sorting* (fig. 53-5, 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 contra las neoplasias hematológicas, el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales ocupa un lugar cada día más importante. En los casos de trasplante alogénico, la selección del donante debe hacerse de forma cuidadosa en busca de la mayor compatibilidad de los antígenos HLA del donador y el 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 II. 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 prefieren las técnicas de hibridación. En comparación con los métodos serológicos tradicionales, los métodos moleculares ofrecen mucha mayor resolución y mayor objetividad en la tipificación.

Marcadores polimórficos 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, su demostración 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 aquellas del receptor, es necesario recurrir al análisis de los marcadores polimorfos. Se conocen diversas clases de marcadores polimórficos:

- Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Se trata, como el 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 se encuentra en valoración.
- Polimorfismo de repeticiones de secuencias cortas (STR, *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 diferenciar entre células de distintas personas, lo que resulta útil en problemas de paternidad, en medicina forense y para determinar el grado de quimerismo hematopoyético (fig. 53-6, 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, *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 Leiden 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 Leiden 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 Leiden, 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 trombofílicos que cursan con el fenotipo de resistencia a la proteína C activada en la población caucásica. La presencia de la mutación Leiden eleva 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. 53-7, encarte a color).

En la población mestiza mexicana, la mutación Leiden del 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 den lugar a 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. 53-7, 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 (véase el cap. 16).

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. Por consiguiente, 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.

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, sin perder de vista 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 estudio por los métodos moleculares.

Es de esperarse que, en los años por venir, el número de aplicaciones de la biología molecular en esta 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

Andrews NC. The molecular basis of iron metabolism. In: Provan D, Gribben JG (eds.). Molecular hematology. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005;150-158.

Beutler E. Genetic principles and molecular biology. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006;125-136.

Baty D, Kwiatowski T, Mechan 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 deletional alfathalassemia-2 determinants by PCR. Am J Hematol 1994;46:208-213.

Druker BJ. Chronic myeloid leukemia. In: Provan D, Gribben J (eds.). Molecular hematology. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005;72-81.

Gribben JG, (eds.) Molecular hematology. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005:53-71.

Lillington D, Debernardi S, Young BD. Molecular cytogenetics. In: Provan D, Gribben JG (eds.). Molecular hematology. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005:18-24.

Provan D, Gribben JG. Detection of minimal residual disease in hematological malignancies. Molecular hematology. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005.

Provan D, 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.

Reyes NVA. Talasemia-alfa en 100 pacientes con anemia microcítica y/o hipocrómica por PCR. Tesis, Universidad de las Américas, Puebla, 1995.

Ruiz AGJ, Lopez MB, Santellan OMR, Abreu DG, Reyes NVA, Ruiz AA, Garces 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.

Capítulo 54

Valores normales y pruebas especiales en el laboratorio de hematología

Carlos Almaguer Gaona

Cuadro 54-1. Biometría hemática

Tipo de célula	%	Valores absolutos
Linfocitos	20-50	1 500-4 000/mm^3
Eosinófilos	0-5	30-860/mm^3
Basófilos	0-1	0-160/mm^3
Monocitos	1-10	220-950/mm^3
Neutrófilos	35-70	2 050-6 800/mm^3
Blastos	0	
Mielocitos	0	
Metamielocitos	0	
Núcleo en banda	0-10	0-680/mm^3
Núcleo segmentado	90-100	1 845-6 800/mm^3

Cuadro 54-2. Cifras normales de hemoglobina y hematócrito al nivel del mar

Valores de referencia de la cuenta diferencial de leucocitos*			
	Hombres	Mujeres	Recién nacido
Hemoglobina	19.5 ± 5.0	14.0 ± 2.0	16.0 ± 2.0
Hematócrito	54 ± 10	42 ± 5	47 ± 7

* Los valores de referencia son los empleados en el laboratorio del servicio de hematología. Es conveniente que cada laboratorio establezca sus propios valores para su propia población.

Cuadro 54-3. Valores normales de los índices eritrocitarios secundarios

Concentración media de hemoglobina globular (CMHG)	30-37 (g/100 ml)
Volumen globular medio (VGM)	80-95 femtolitros (fl)
Hemoglobina globular media (HGM)	27-34 picogramos (pg)

Cuadro 54-4. Cuenta de reticulocitos

Valores normales	• Hombres: 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 • Cuenta absoluta de reticulocitos: 25-85 × 10^3/mm^3 o 10^9 reticulocitos/L*
Fundamento	• Se usa en el diagnóstico diferencial de las anemias (clasificación fisiopatológica, regenerativa o arregenerativa) • Un incremento de la cuenta de reticulocitos implica un aumento de la producción de los glóbulos rojos por la médula ósea • Es un glóbulo rojo recién liberado de la médula ósea (<48 h); contiene ARN que se tiñe con una tinción supravital (azul de cresilo brillante)
Espécimen	Sangre venosa anticoagulada con EDTA

* % de reticulocitos por cuenta de eritrocitos.

Cuadro 54-5. Cuenta de plaquetas

Valores normales	• Adultos: 140-400 × 10^3/mm^3 • Niños: 150-450 × 10^3/mm^3
Generalidades	• El origen de las plaquetas es el citoplasma del megacariocito formado en la médula ósea • La vida media de las plaquetas es de 7.5 días
Fundamento	• Esta prueba está indicada cuando la cuenta de plaquetas está disminuida o aumentada • La cuenta de plaquetas forma parte de las pruebas sistemáticas en el estudio de pacientes con problemas hemorrágicos, que ocurren por trombocitopenia, uremia, enfermedad hepática o enfermedades malignas y en la vigilancia de enfermedades vinculadas con hipoplasia medular
Valores críticos	• <20 × 10^3/mm^3 se relaciona con sangrado espontáneo • >600 × 10^3/mm^3 se vincula con trombosis

TINCIONES ESPECIALES EN EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA

Cuadro 54-6. Resultados de las tinciones citoquímicas en la clasificación FAB de las leucemias agudas

Clasificación FAB	Citoquímica
MO	Negativa
M1	Sudán negro B, MPO y cloracetato esterasa +
M2	Sudán negro B, MPO y cloracetato esterasa +
M3	Sudán negro B, MPO y cloracetato esterasa +
M3V	Sudán negro B, MPO y cloracetato esterasa +
M4	Sudán negro B, MPO y cloracetato esterasa y α naftil esterasa +
M4E	Sudán negro B, MPO y cloracetato esterasa y α naftil esterasa +
M5A	PAS y α naftil esterasa +
M5B	PAS y α naftil esterasa +
M6	PAS +
M7	Peroxidasa plaquetaria +, en microscopia electrónica; α naftil esterasa ±

PAS, ácido peryódico de Schiff; MPO, mieloperoxidasa; FAB, Franco-Americana-Británica.

Cuadro 54-7. Valores normales en citofluorometría

Célula	Antígeno leucocitario	Rango 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
	Kappa	3-10
	Lambda	1-5
Mielomonocítica	CD13	0-2
	CD14	0-2
Citolíticas	$CD16^+$, $CD56^+$ y CD3	4-26
	CD34	0-1

Cuadro 54-8. Actividad (puntuación) de la fosfatasa alcalina leucocitaria

Valores normales	• Fluctúan entre 15 y 130 (30 a 90)
Fundamento	• La actividad de 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 de 90% de pacientes con LGC tienen una puntuación baja

PRUEBAS DIVERSAS

Cuadro 54-9. Valores normales de fragilidad osmótica

Cloruro de sodio (concentración en g/100 ml)	% 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 54-10. 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 G6-FD 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 lleva a la formación de los cuerpos de Heinz

Cuadro 54-11. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6FD)

Valores normales	• Adultos: 2.4-5.1 U/ml de eritrocitos • Niños: 1.5-2.2 U/ml de eritrocitos
Fundamento	• Es una anemia hemolítica hereditaria ligada al cromosoma sexual X • Lo común es que ocurra como episodios hemolíticos agudos que se originan por la ingestión de medicamentos, frijoles de la faba o infecciones virales o bacterianas • La hemólisis se debe a deficiencia de G-6FD, se relaciona con la formación de cuerpos de Heinz en los eritrocitos • La prueba debe practicarse después de la recuperación del ataque agudo
Espécimen	• Sangre venosa anticoagulada con EDTA

Cuadro 54-12. 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 efecto de una hemoglobina anormal: la hemoglobina S (HS) • Es una hemoglobinopatía
Espécimen	• 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 adopta una forma de hoz o medialuna • Es una prueba considerada presuntiva para detectar HbS • Una prueba + (HbS presente) significa que gran número de eritrocitos toma la forma típica de medialuna • Las pruebas positivas son verdaderas en 99% • La diferenciación entre "enfermedad" (homocigoto) y "carácter" (heterocigoto) se establece con electroforesis de hemoglobina

Cuadro 54-13. Prueba de hemólisis ácida o de Ham para hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Valores normales	• Negativa o hemólisis <1%
Valores diagnósticos	• 10-50% de hemólisis
Fundamento	• La HPN es una anemia hemolítica debida a un aumento de la sensibilidad de los eritrocitos a la lisis mediada por complemento • El mismo defecto lo tienen también los leucocitos y plaquetas del paciente

Cuadro 54-14. Hierro sérico y saturación de la transferrina

Valores normales de hierro sérico	• Hombres: 75-175 µg/100 ml • Mujeres: 65-165 µg/100 ml • Niños: 50-120 µg/100 ml • Recién nacidos: 100-250 µg/100 ml
Valores normales de saturación de transferrina	• Hombres: 10-50% • Mujeres: 15-50%
Fundamento	• Son importantes en el diagnóstico diferencial de anemia por deficiencia de hierro • La saturación de transferrina es un cálculo matemático (%) que se obtiene al dividir el hierro sérico entre la capacidad total de unión del hierro y la transferrina y multiplicar el resultado por 10 • La transferrina es una proteína que transporta al hierro sintetizado en el hígado
Espécimen	• Sangre venosa coagulada

Cuadro 54-15. Ferritina sérica (FS)

Valores normales	• Hombres: 18-270 ng/ml o µg/L Mujeres: 18-160 ng/ml o µg/L Niños: 7-140 ng/ml o µg/L Recién nacidos: 25-200 ng/ml o µg/L
Características	• La FS es un complejo de hidróxido férrico (Fe^{2+}) y una proteína (apoferritina) que se almacena en el sistema reticuloendotelial
Significado clínico	• La FS refleja los depósitos corporales de hierro y es el indicador más confiable del estado del hierro corporal total. 1 µg = 10 mg almacenados
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 de que ocurra la anemia

Cuadro 54-16. Tinción de hierro en médula ósea (tinción de Pearls o azul de Prusia)

Valores normales	• Médula ósea: 33% de sideroblastos presentes • Sangre periférica: no debe haber sideroblastos presentes
Valor diagnóstico	• Es la prueba que indica con más seguridad la deficiencia de hierro: la presencia de hierro tisular descarta la deficiencia de éste • El hierro de la médula ósea desaparece antes de que ocurran los cambios bioquímicos y morfológicos en la sangre periférica
Fundamento	• En la médula ósea los normoblastos contienen gránulos de hierro que se pueden teñir, conocidos como sideroblastos • Los eritrocitos que contienen hierro teñible se denominan siderocitos. Los sideroblastos en anillo se identifican en diversas anemias refractarias

Cuadro 54-17. Electroforesis de hemoglobina

Valores normales (del adulto)	• Hemoglobina A_1: 96.5-98.5% • Hemoglobina A_2: 1.5-3.5% • Hemoglobina F: 0-1%
Fundamento	• De los diferentes tipos de hemoglobina anormales (hemoglobinopatías), las más conocidas son Hb S (causante de la anemia falciforme) y la Hb C (que provoca una anemia hemolítica ligera) • La anormalidad más común es un incremento significativo de la Hb A_2 que es diagnóstica de las talasemias, en especial del carácter de la talasemia

PRUEBAS DE COAGULACIÓN Y FIBRINÓLISIS

Cuadro 54-18. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)

Valores normales	21-35 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 sistemática • Sangre venosa anticoagulada con citrato de sodio • Se practica junto con el tiempo de protrombina; ambos reconocen aproximadamente 95% de los defectos de la coagulación

Cuadro 54-19. Tiempo de protrombina (TP)

Valores normales	• 11.0-13.0 s
Fundamento	• El PT es una de las pruebas sistemáticas usadas en el estudio de los problemas de coagulación • Mide los factores de coagulación: protrombina, fibrinógeno, factor V, factor VII y factor X • Se utiliza para vigilar a los pacientes tratados con anticoagulantes orales (cumarínicos)
Espécimen	• Sangre venosa anticoagulada (citrato de sodio)
INR (*International normalized ratio*)	• Se creó por las diferencias existentes en la sensibilidad de las tromboplastinas comerciales, al compararlas con una preparación estándar internacional • Se registra junto con el TP del paciente

Cuadro 54-20. Factor de von Willebrand

Valores normales	• Adultos = 50-160%
Espécimen	• Sangre venosa anticoagulada (citrato de sodio)
Fundamento	• Es parte integrante de la molécula del factor VIII • Confiere la adhesividad plaquetaria a la superficie endotelial de los capilares

Cuadro 54-21. Valores normales en agregometría

Agonista	% de agregación
10 µm ADP	71-88
5 µm ADP	69-88
1 µm ADP	13-58
0.5 µm ADP	7-23
2 µg/ml colágena	70-94
1 µg/ml	26-98
5 µm/ epinefrina	78-88
0.5 µm	17-91
0.024 unidades/ml γ-trombina	65-96
20 µg/ml mAb7	63-96
5 µm TRAP	63-96

Cuadro 54-22. Productos de la degradación de la fibrina (PDF)

Valores normales	• Negativa a una dilución de 4 o <10 µg/ml Cuando la fibrina es degradada por la plasmina, se producen fragmentos que se identifican con las letras X, Y, D y E • Cuando estos productos se hallan 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
Espécimen	• Sangre venosa coagulada con trombina + un inhibidor de la fibrinólisis

Cuadro 54-23. 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 plasmina en los enlaces cruzados de la fibrina • Esta prueba se utiliza en el diagnóstico de la CID y 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 *in vivo*, ya que los dímeros-D se producen sólo por la acción de la plasmina sobre los enlaces cruzados de la fibrina, y no por la acción de la plasmina sobre el fibrinógeno no coagulado o los PDF • Una prueba positiva para el dímero-D es una evidencia presuntiva de CID
Espécimen	• Sangre venosa anticoagulada con citrato de sodio

Cuadro 54-24. Tiempo de sangrado

Valores normales	• 1-7 min
Valor diagnóstico	• >15 min
Fundamento	• Refleja la capacidad de adhesión y agregación plaquetaria • Está indicada cuando se sospecha sangrado por problemas plaquetarios cuantitativos o funcionales
Espécimen	• Es una prueba que se realiza *in vivo*, efectuando una incisión pequeña en la piel del antebrazo o el lóbulo de la oreja
Condiciones anteriores a la prueba	• No ingerir ácido acetilsalicílico u otro antiagregante plaquetario en los siete días previos

Cuadro 54-25. INR (*International Normalized Ratio*)

Valores normales	• 2 a 3
Fundamento	• Es un cálculo matemático, en el que se 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 tienen tratamiento anticoagulante

Cuadro 54-26. Anticoagulante lúpico

Valores normales	• 26-51 s; proporción: 0.95-1.47
Espécimen	• Plasma citratado
Fundamento	• Los anticoagulantes lúpicos son anticuerpos (IgG o IgM) específicamente dirigidos contra fosfolípidos aniónicos, cardiolipinas, fosfatidilserinas, que intervienen en las reacciones de coagulación • El incremento de estos anticoagulantes se relaciona con problemas hemostáticos, en particular aunque no exclusivamente, trombóticos

Cuadro 54-27. Resistencia del factor V a la proteína C activada

Valores normales	• ≥120 s
Valores positivos	• ≤120 s
Origen	• Es causa importante de trombofilia • 90% de los casos se debe a la mutación del factor V de Leiden
Fundamento	El efecto anticoagulante de la proteína C está disminuido

Cuadro 54-28. Proteína S

Valores normales	• Adultos: 70-140%
Espécimen	• Sangre venosa anticoagulada con citrato de sodio • Es el cofactor de la proteína C para inactivar los factores V y VIII

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E. Williams hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Saunders, 2001.
Lee GR. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2004.

Capítulo 55

Frotis de la sangre periférica en las enfermedades más frecuentes

Luz del Carmen Tarín Arzaga

FROTIS DE 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 ayuda a establecer 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. 55-1 y 55-2).

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 realiza la valoración.

Es posible obtener información sobre la morfología de todos los tipos de células sanguíneas, un cálculo aproximado del número de leucocitos y plaquetas, y el recuento relativo por tipo de leucocitos, obtenido al contar 100 de estas células.

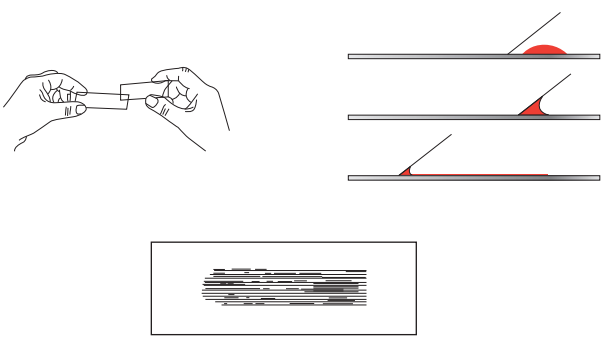


Figura 55-1. Técnica para la extensión del frotis de sangre periférica. Se coloca una gota de sangre en el tercio proximal de un portaobjetos, se extiende hasta el tercio distal después de tocarla con el borde de otro portaobjetos. Posteriormente se tiñe con una tinción supravital, como la de Wright.

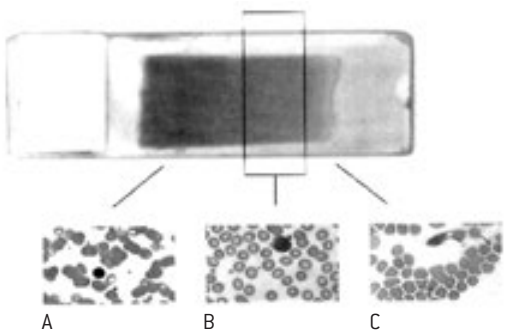
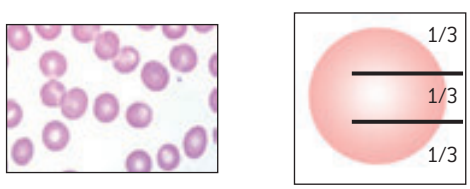


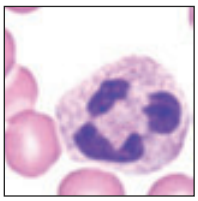
Figura 55-2. Partes en el frotis de la sangre periférica: A, muy grueso. B, sitio ideal para valoración; las células aparecen separadas lo suficiente para reconocerlas. C, cola o filo; las células en este sitio han sufrido alteraciones durante la extensión.

Eritrocito normal

El eritrocito mide aproximadamente 7 µm de diámetro; debido a su forma bicóncava, se identifica una palidez central que corresponde a una tercera parte de su diámetro. Una forma sencilla de valorar su tamaño consiste en 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

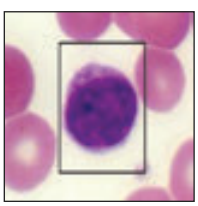


Los neutrófilos pueden ser, según sean las características de su núcleo, en banda o segmentados. Cuando el núcleo está separado por filamentos es un neutrófilo segmentado. Un neutrófilo maduro tiene un diámetro de 12 a 14 µm y un núcleo multilobulado característico. En condiciones normales, el núcleo tiene un máximo de tres segmentos. El citoplasma está ligeramente teñido con presencia de gránulos. El neutrófilo es el leucocito más abundante en la sangre periférica; comprende 35 a 70% del total.

Se conoce como neutrofilia el aumento del número de neutrófilos en sangre y tiene diversas causas: movilización de la reserva marginal, frecuente en situaciones de estrés; condiciones fisiológicas como ejercicio, tensión emocional, trabajo de parto, menstruación; infecciones agudas generalizadas y localizadas; procesos inflamatorios; o trastornos mieloproliferativos, como en la leucemia granulocítica crónica.

La neutropenia corresponde a una producción reducida o consumo aumentado de neutrófilos. Las causas de la neutropenia absoluta incluyen fármacos (inmunosupresores, antineoplásicos, analgésicos antiinflamatorios, antibióticos, antitiroideos, sulfamidas), infecciones (parvovirus, fiebre tifoidea, paludismo, tuberculosis miliar, hepatitis), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). La neutropenia acompañada de anemia, trombocitopenia, o ambas, aparece en hipoplasia medular, leucemias agudas, anemia megaloblástica, hiperesplenismo y quimioterapia.

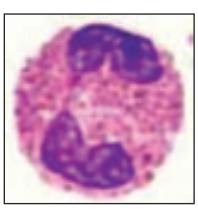
Linfocito



Los linfocitos son células de 6 a 9 µm de diámetro, con núcleo ovoide o redondo que ocupa casi 90% de la célula; el citoplasma se observa ligeramente basófilo.

Es la segunda célula más abundante de los leucocitos, de 20 a 50%. Se observan linfocitosis en las infecciones virales (mononucleosis infecciosa, hepatitis, parotiditis, rubéola, hepatitis, varicela); por micobacterias, sífilis, toxoplasmosis, brucelosis; o infecciones crónicas, leucemia linfocítica crónica. La linfopenia se advierte en infecciones virales como VIH, procesos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, uso de quimioterapia, esteroides, etc.

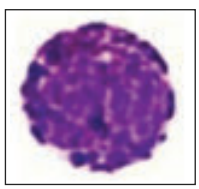
Eosinófilo



Los eosinófilos tienen un diámetro de 12 a 17 µm; se les reconoce con facilidad por sus grandes gránulos densamente concentrados, que se tiñen de color rojo brillante; tienen un núcleo único bilobulado. Los eosinófilos varían de 0 a 5% de los leucocitos, por lo que en algunas ocasiones no es fácil observarlos.

La eosinofilia es el aumento de los eosinófilos en sangre; las causas más frecuentes son enfermedades parasitarias, fármacos, reacciones alérgicas, neoplasias como el linfoma, o idiopática cuando no se determina la causa. Puede ser normal la ausencia de eosinófilos en el frotis de sangre periférica.

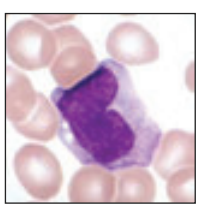
Basófilo



Los basófilos tienen un diámetro de 10 a 14 µm; se reconocen por sus grandes gránulos citoplásmicos color azul oscuro que ocultan con frecuencia el núcleo bilobulado. Comprenden 0 a 2% de los leucocitos en sangre y, al igual que los eosinófilos, no es posible determinar basofilopenia.

Es posible encontrar basofilia en procesos alérgicos, como hipersensibilidad a alimentos o fármacos; 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 primaria.

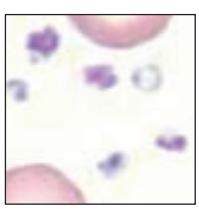
Monocitos



Los monocitos son células grandes de 15 a 20 µm de diámetro; poseen un citoplasma pálido y vacuolado; el núcleo es irregular; a menudo presenta una muesca en uno de sus lados. Comprenden 1 a 5% de los leucocitos. La monocitosis sugiere infección crónica (tuberculosis, brucelosis, endocarditis, paludismo, rickettsiosis), proceso inflamatorio crónico (colitis ulcerosa, enteritis regional, sarcoidosis) o neoplasia maligna (enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda).

La monocitopenia ocurre en la aplasia de médula ósea, leucemia de células pilosas y en la terapia con esteroides.

Plaquetas

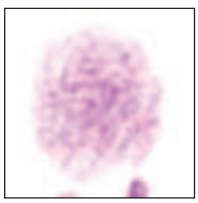


Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de sus precursores, los megacariocitos; su diámetro varía de 1 a 4 µm; adquieren un tinte basófilo.

Las causas de la trombocitopenia son púrpura trombocitopénica inmune (PTI), hiperesplenismo, leucemia aguda, anemia aplásica, anemia megaloblástica, transfusión sanguínea, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico y citotóxicos.

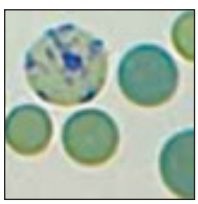
Las causas de la trombocitosis son hemorragia aguda, deficiencia de hierro, posesplenectomía, enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas y neoplasias.

Plaquetas gigantes



Son plaquetas de más de 5 µm de diámetro con abundantes gránulos finos basófilos, si bien no es posible definir los límites celulares. Las plaquetas gigantes indican aumento de la megacariopoyesis (PTI, trombocitosis primaria); también son características del síndrome de Bernard-Soulier.

Reticulocitos

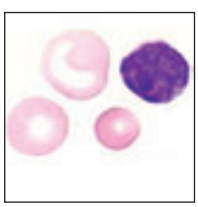


Los reticulocitos son eritrocitos jóvenes que han salido de la médula ósea y todavía no han completado la maduración. Constituyen 0.5 a 1.5% de los eritrocitos.

Los reticulocitos no pueden identificarse 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 que simula una redecilla, motivo por el cual recibieron su nombre.

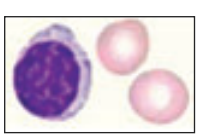
Existe reticulocitosis en casos de anemia hemolítica o por hemorragia activa y en la fase de recuperación del tratamiento con hierro, folatos y vitamina B_{12}.

Anisocitosis



La anisocitosis es la presencia de eritrocitos de diferentes tamaños; se observan macrocitosis y microcitosis a la vez. Ocurre en la fase de recuperación de la anemia microcítica por la liberación de médula ósea de eritrocitos más jóvenes, los cuales son de mayor diámetro. Un ejemplo se presenta cuando se ha iniciado un tratamiento con hierro en la anemia ferropénica. También es posible la anomalía en otras formas de anemia.

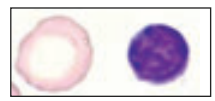
Microcitosis



Es la presencia de eritrocitos con diámetro <6 µm y volumen corpuscular <80 fl, en los cuales la palidez central es aún perceptible.

Se desarrolla 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.

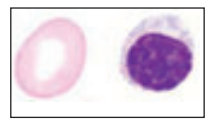
Macrocitosis



Los macrocitos son eritrocitos de mayor diámetro; por lo regular se correlacionan con volúmenes corpusculares >95 fl.

Se puede observar macrocitosis cuando hay eritropoyesis anormal, consumo de alcohol, enfermedades hepáticas, uso de citotóxicos o antivirales, anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico, así como en los síndromes mielodisplásicos.

Macrocito ovalado



Los macrocitos ovalados son muy característicos de la anemia megaloblástica; aparecen cuando hay un defecto en la síntesis de DNA por deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico.

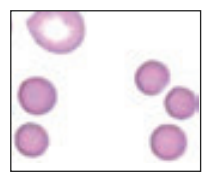
Hipocromía



Los eritrocitos hipocrómicos tienen una palidez central mayor a la tercera parte del diámetro celular.

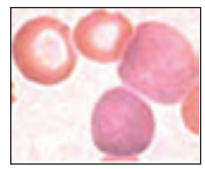
La hipocromía indica que la concentración de hemoglobina corpuscular está disminuida como resultado de un defecto en la síntesis de hemoglobina, anemia como en la deficiencia de hierro, talasemia, anemia de la enfermedad crónica, anemia sideroblástica y algunos síndromes mielodisplásicos.

Esferocito



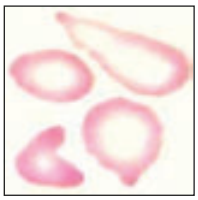
Es un eritrocito muy pequeño, sin palidez central; semeja estar sobreteñido por una disminución de relación-superficie: volumen. El microesferocito es el esferocito que mide <4 µm. Se observa en la esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune, hiperesplenismo y quemaduras.

Policromasia



Se denomina 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 identifica en la eritropoyesis acelerada, como en la anemia por pérdida de sangre aguda, anemia hemolítica y enfermedad hemolítica del recién nacido.

Poiquilocitosis y anisocitosis



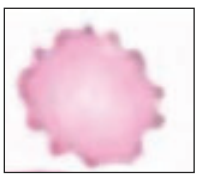
Poiquilocitosis es el término utilizado para describir la presencia de eritrocitos anormales con formas variadas. Por lo general está acompañada de anisocitosis y eritrocitos de diferentes tamaños. La poiquilocitosis y la anisocitosis se presentan en anemias graves, especialmente cuando hay eritropoyesis ineficaz (anemia hemolítica, deficiencia de hierro, anemia megaloblástica, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis).

Eliptocito



Es un 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 megaloblástica, talasemia, mieloptisis y anemia sideroblástica.

Equinocitos



Son 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, sangre almacenada y enfermedades hepáticas.

Acantocito



Son eritrocitos con proyecciones espiculadas irregulares que varían en longitud y posición. Se reconocen en la abetalipoproteinemia, cirrosis alcohólica, deficiencia de cinasa de piruvato, hepatitis neonatal, estados de malabsorción y posesplenectomía.

Células en diana



Eritrocitos con un cúmulo de hemoglobina en el centro de la zona pálida, resultado de un exceso relativo de membrana secundario a una disminución de la hemoglobina. Pueden observarse en la talasemia, deficiencia de hierro, posesplenectomía, hemoglobinopatías, enfermedad obstructiva hepática. También se conocen como codocitos.

Esquistocito



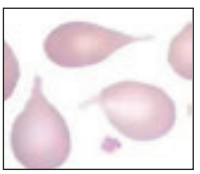
Son fragmentos de eritrocitos pequeños e irregulares producidos por acción mecánica al pasar por vasos sanguíneos pequeños y dañados, como ocurre en la anemia hemolítica microangiopática, PTT, CID, vasculitis, glomerulonefritis, quemaduras o válvulas cardiacas anormales o artificiales.

Drepanocitos



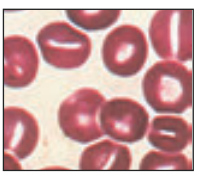
Estos eritrocitos tienen forma de hoz o medialuna debido a la polimerización de hemoglobinas anormales, sin palidez central, rasgo característico de la anemia drepanocítica (SS, SC, SD y talasemia S).

Dacriocitos



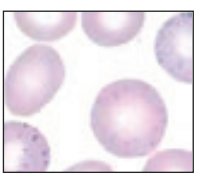
Es un eritrocito o célula en lágrima que posee una proyección notoria hacia un extremo. También se lo describe como piriforme. Se reconoce en la mielofibrosis, talasemia, anemia megaloblástica, hiperesplenismo, neuropatías, enfermedades granulomatosas y tumores metastásicos que producen mieloptisis.

Estomatocito



Se trata de eritrocitos con palidez central de forma elongada, que semeja una boca. Se observan en la estomatocitosis y esferocitosis hereditaria, cirrosis hepática, alcoholismo y enfermedad hepática obstructiva.

Punteado basófilo



Es la presencia de puntos azules distribuidos de modo regular en el eritrocito, que indican residuos de RNA. Se observan en la talasemia, anemia megaloblástica, intoxicación por plomo, ingesta crónica de alcohol, anemia sideroblástica y deficiencia de pirimidina 5-nucleotidasa.

Cuerpos de Howell-Jolly



Es una inclusión eritrocitaria azul o violeta, por lo general única, en la periferia del eritrocito, casi siempre menor de 0.5 µm; representa restos nucleares. Se relaciona con defectos en la madura-

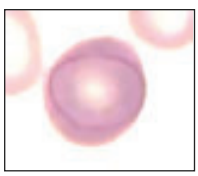
ción nuclear como en la anemia megaloblástica, eritropoyesis acelerada como en la anemia hemolítica, drepanocitosis, posesplenectomía e hipoesplenismo.

Cuerpos de Pappenheimer y siderocitos



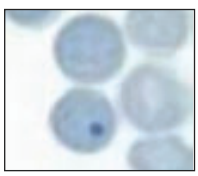
Son inclusiones finas con contenido de hemosiderina observadas en grupos en la periferia del eritrocito. El contenido de hierro puede demostrarse con tinciones especiales. Los eritrocitos con estas inclusiones se llaman siderocitos. Se observan en la anemia sideroblástica, talasemia, síndromes mielodisplásicos, anemia diseritropoyética y otras anemias graves.

Anillo de Cabot



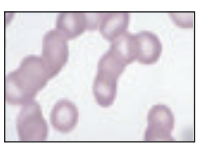
Estas inclusiones ovales o en forma de ocho del eritrocito, de color rojo violáceo, son generalmente únicas, formadas por restos del núcleo. Se observan en las anemias graves y diseritropoyesis, como en la anemia megaloblástica.

Cuerpos de Heinz



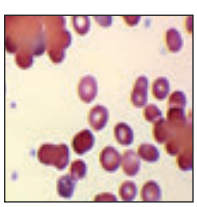
Inclusiones de 1 a 2 µm, únicas o múltiples, compuestas por hemoglobina precipitada, localizadas junto a la membrana celular. Se observan sólo con tinciones supravitales. Se advierten en la talasemia, hemoglobinopatías inestables y en la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

Rouleaux o eritrocitos en pila de monedas



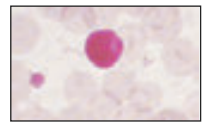
Es una formación de cuatro o más eritrocitos en pila de monedas que se observa en la hiperproteinemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia e hiperfibrinogenemia. Se debe a un fenómeno físico de aumento de la concentración de proteínas; los eritrocitos se dispersan al agregar solución salina, que diluye las proteínas.

Autoaglutinación de eritrocitos



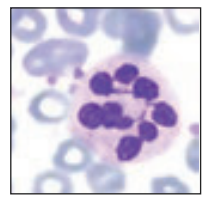
Este fenómeno se observa en la exposición a distintos anticuerpos, como en la anemia hemolítica autoinmune; puede reconocerse en la neumonía atípica y la enfermedad por aglutininas frías. Es un fenómeno inmune.

Tinción de Kleihauer-Betke



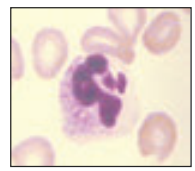
Es evidencia de hemoglobina F; los eritrocitos que contienen hemoglobina fetal se tiñen de color rojizo, en tanto los que no la contienen aparecen como células fantasma, en las que sólo la membrana es visible. Se encuentra en casos en los que persiste la hemoglobina fetal de manera hereditaria, la anemia hemolítica del recién nacido, la mielodisplasia y algunas leucemias.

Neutrófilo polisegmentado



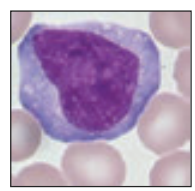
Es un neutrófilo con más de cinco lóbulos, también llamados macropolicitos. Se identifica en la anemia megaloblástica, ya sea causada por deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico, síndromes mielodisplásicos y en infecciones crónicas.

Granulación tóxica



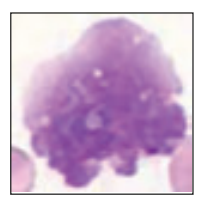
Neutrófilo polisegmentado con abundantes gránulos en su citoplasma, rojos o púrpura; se encuentra en infecciones agudas graves; también puede hallarse en el neutrófilo en banda.

Linfocito atípico (linfocito reactivo)



Es un linfocito de tamaño mayor del normal (10 a 25 µm), con abundante citoplasma de color azul, más oscuro en la periferia, donde los eritrocitos adyacentes pueden formar muescas; puede contener gránulos o vacuolas. El núcleo es elongado u oval con uno o más nucleolos. Se reconoce en la mononucleosis infecciosa, infecciones por citomegalovirus, hepatitis, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato (linforreticulosis benigna) y otras infecciones virales.

Núcleo desnudo



Se forma cuando el linfocito se rompe durante la preparación del frotis; puede identificarse en la leucemia linfocítica crónica.

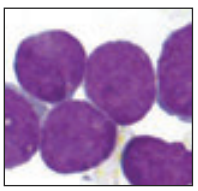
Linfoblasto

Es una célula de 14 a 22 µm con núcleo irregular y cromatina heterogénea; muestra uno o más nucleolos prominentes,

citoplasma en cantidad variable, basófilo, y en ocasiones vacuolado. Su relación núcleo/citoplasma es de 4:1. Se encuentra presente en la leucemia linfoblástica aguda.

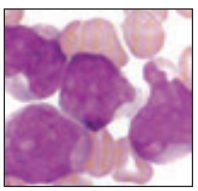
Subtipos de linfoblastos

L1



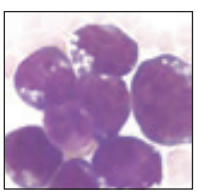
Células pequeñas, uniformes, con muy escaso citoplasma, con núcleo redondeado y usualmente un nucleolo; es la variante morfológica más frecuente.

L2



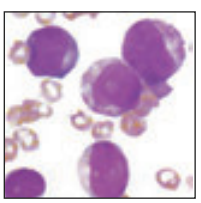
Blastos de tamaño variable, con mayor cantidad de citoplasma, sin gránulos, y núcleo de forma variable con varios nucleolos. Para considerarse de tipo L2 deben constituir 30% o más de los linfoblastos observados.

L3



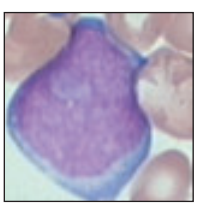
Subtipo L3, o tipo Burkitt. Representa células con citoplasma teñido de azul que contiene pequeñas vacuolas.

Mieloblastos

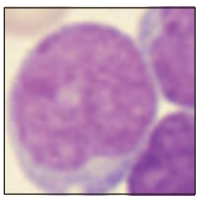


La clasificación FAB reconoce ocho subtipos. Es una célula de 10 a 18 µm, con núcleo redondo u oval y uno o más nucleolos, con citoplasma basófilo y múltiples gránulos. Su relación núcleo/citoplasma es de 6:1. Se halla presente en la leucemia mieloblástica aguda.

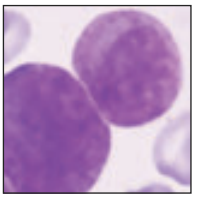
Los ocho subtipos son:



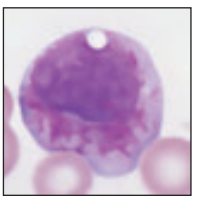
M0, blastos grandes sin gránulos, semejantes a los linfoblastos L2.



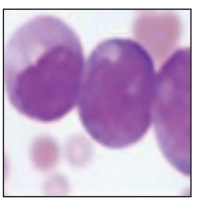
M1, pocos gránulos en el citoplasma.



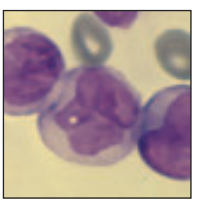
M2, mayor cantidad de gránulos y cuerpos de Auer ocasionales.



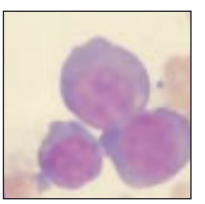
M3, promielocitos con evidentes gránulos y cuerpos de Auer.



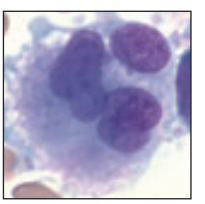
M4, mieloblastos, promielocitos y blastos de núcleo redondeado o indentado sin gránulos en el citoplasma (monoblastos).



M5, más de 80% corresponde a precursores de la serie monocítica.

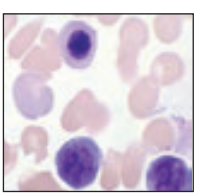


M6, existen eritroblastos neoplásicos.



M7, presencia de megacarioblastos; para distinguir entre estas variedades es necesario utilizar tinciones especiales o citometría de flujo.

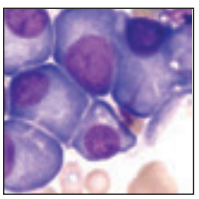
Eritroblasto



El eritroblasto ortocromático es la última etapa de maduración de la serie eritrocitaria 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 encontrarlo en la sangre periférica en casos de hemólisis grave y en el síndrome leucoeritroblástico.

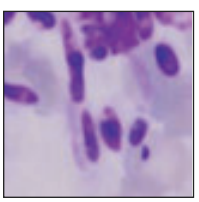
Célula plasmática



Es una célula de 9 a 20 µm, de origen linfoide, con núcleo redondo excéntrico; el citoplasma es abundante, azul oscuro, con un área clara adyacente al núcleo correspondiente al aparato de Golgi; tiene aspecto de "huevo estrellado". Casi nunca se encuentra en sangre periférica; su presencia indica mieloma múltiple en fases avanzadas, leucemia de células plasmáticas y otras discrasias de células plasmáticas.

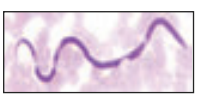
MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS EN LA SANGRE PERIFÉRICA

Candidosis



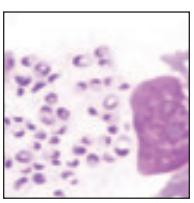
Candida albicans es la especie más frecuente; se vincula con leucocitosis, anemia en la infección grave y en ocasiones trombocitopenia.

Filariosis



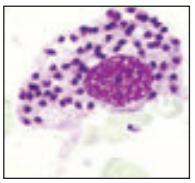
La filariosis puede ser causada por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malawi* o *Loa loa.* Se relaciona con eosinofilia, con o sin leucocitosis; por lo general, las series eritrocitaria y plaquetaria son normales.

Histoplasmosis



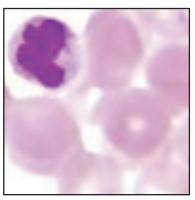
El agente causal es *Histoplasma capsulatum*; se observa de forma oval en los monocitos. Puede vincularse con leucocitosis y anemia en la infección grave.

Leishmaniosis



Leishmania donovani, *brazilienzis*, *tropica* y *mexicana* comprenden la mayoría de los casos. En las formas agudas de la infección puede presentarse sólo con leucocitosis, mientras que en las infecciones crónicas es frecuente encontrar leucopenia, anemia y algunas veces trombocitopenia.

Toxoplasmosis



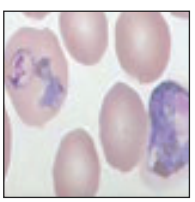
Toxoplasma gondii; puede observarse el taquizoíto en el interior de los leucocitos; se vincula con linfocitosis con linfocitos atípicos.

Tripanosomiosis



Tripanosoma cruzi y *T. gambiense* son los más frecuentes; se observan en la fase aguda de la infección y pueden relacionarse con leucocitosis moderada.

Paludismo



Plasmodium malariae, *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* pueden observarse en el interior de los eritrocitos en las diferentes etapas del trofozoíto. Se relacionan con la anemia hemolítica.

Encarte a color

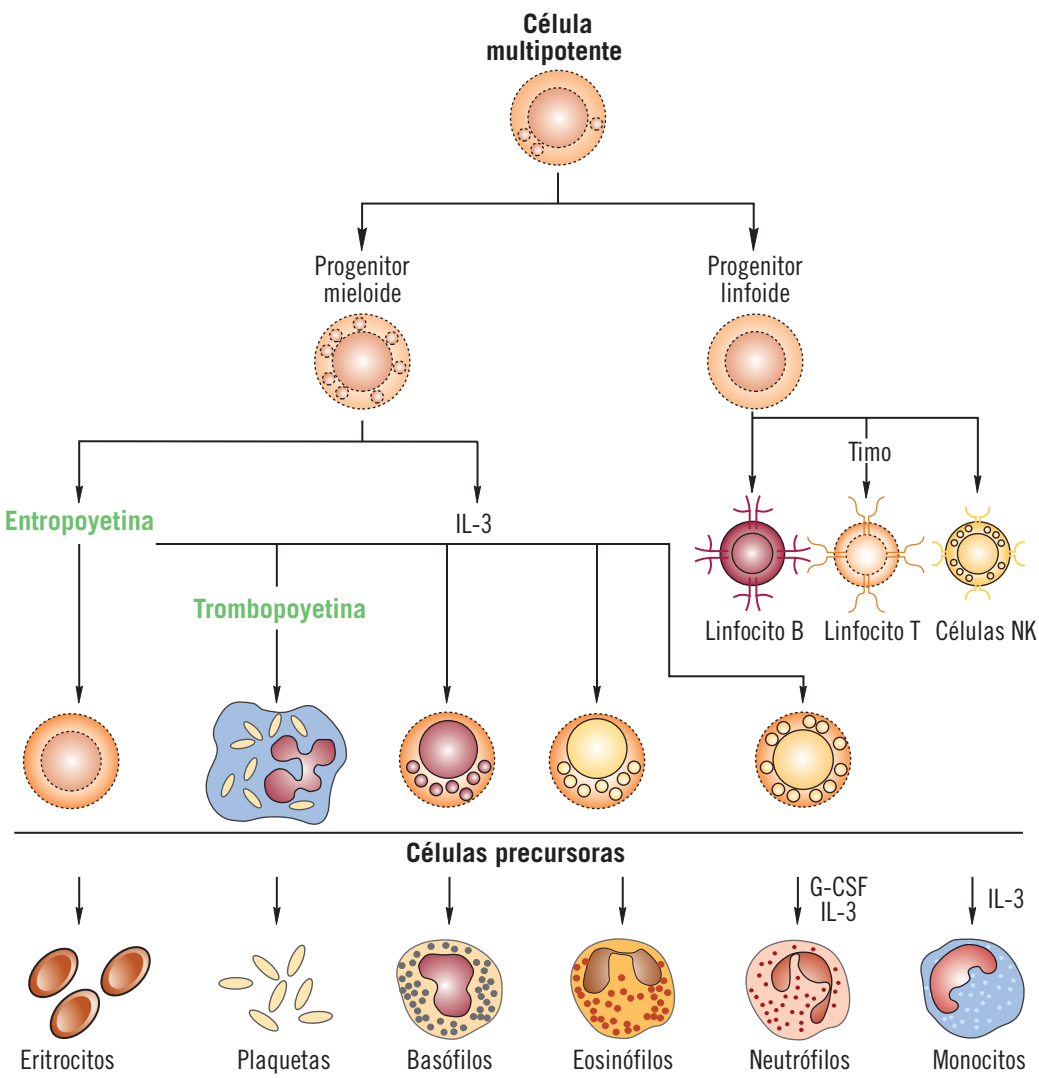


Figura 1-4.

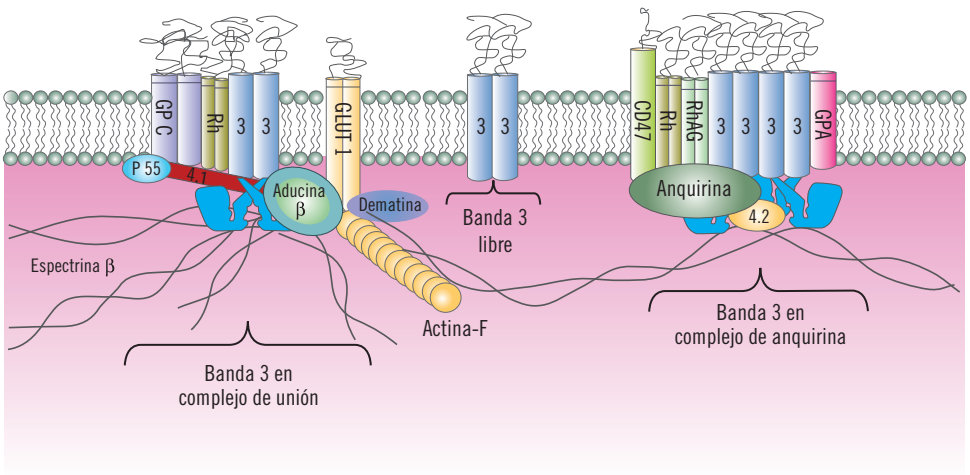


Figura 9-2.



Figura 46-1. Punción del cordón umbilical con el equipo de recolección al momento de una cesárea.



Figura 46-2. Recolección de sangre de cordón umbilical.



Figura 46-3. 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 46-4. Infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical a través de un catéter venoso central en un niño con osteopetrosis.

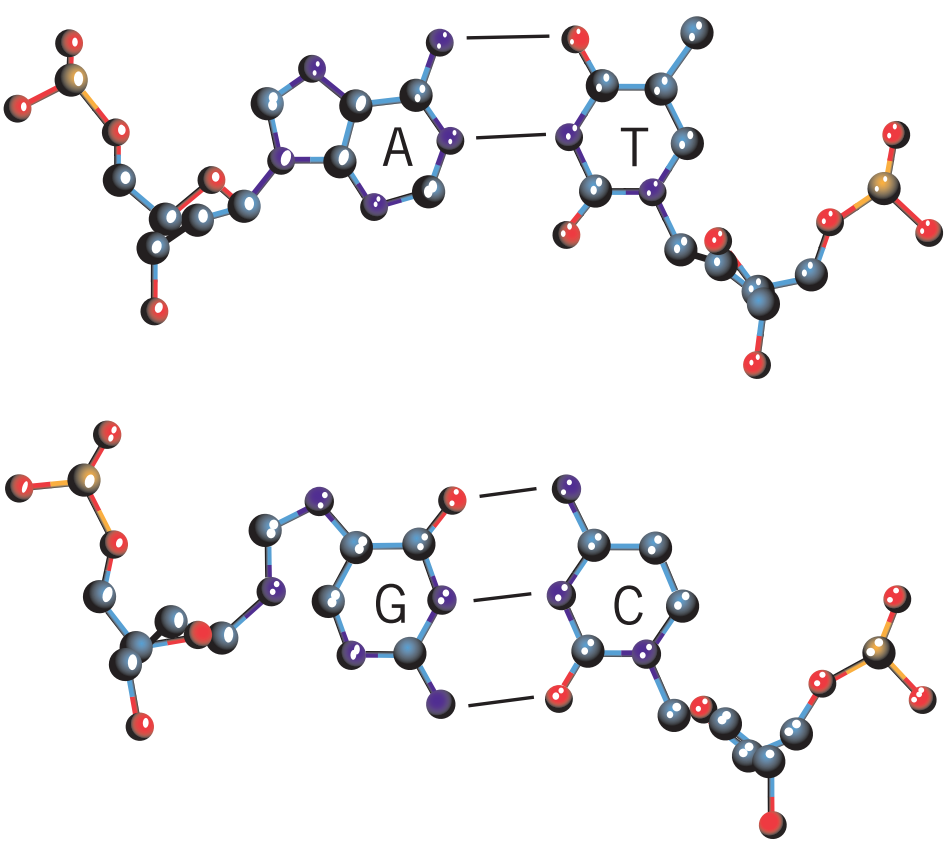


Figura 52-1. Complementariedad de las bases nitrogenadas del DNA. Las bases púricas adenina (A) y guanina (G) forman pares con las bases pirimidínicas timina (T) y citosina (C), respectivamente. Esta regla es universal, en tanto que se cumple absolutamente en todos los seres vivos.

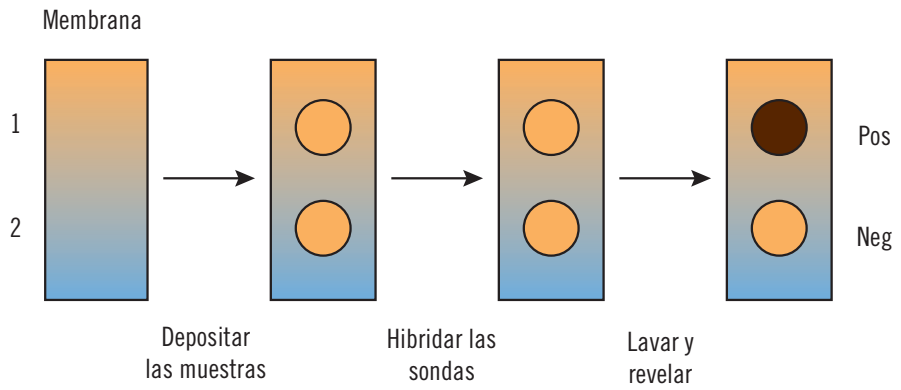


Figura 52-2. Hibridación. Una sonda marcada, que es complementaria a una secuencia de interés, permite detectar, en una mezcla de ácidos nucleicos, la presencia de un fragmento específico. En la muestra 2 (Neg) no existe la secuencia de interés, mientras que la muestra 1 (Pos) sí la contiene.

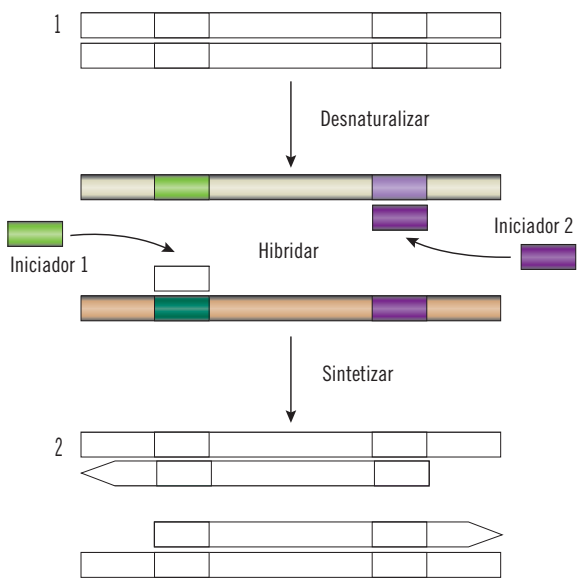


Figura 52-3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por medio de la PCR se obtienen dos copias de una molécula inicial de DNA. Cada ciclo de amplificación o copiado consta de tres fases: la desnaturalización del dsDNA, la hibridación de los iniciadores a los extremos del fragmento que se desea amplificar y la extensión o síntesis por la acción de la DNA polimerasa.

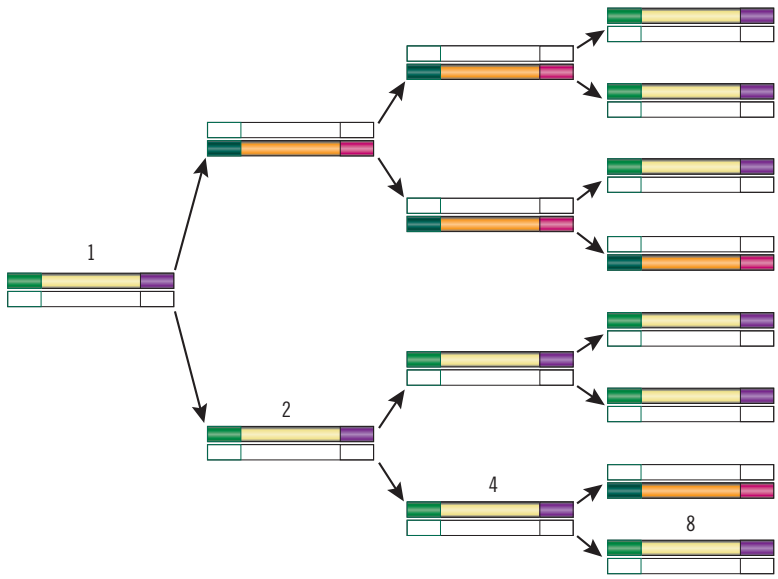


Figura 52-4. Reacción en cadena de la polimerasa. En cada ciclo se duplica el número de moléculas de DNA y el resultado es una amplificación exponencial de un pequeño fragmento de DNA, denominado amplicón.

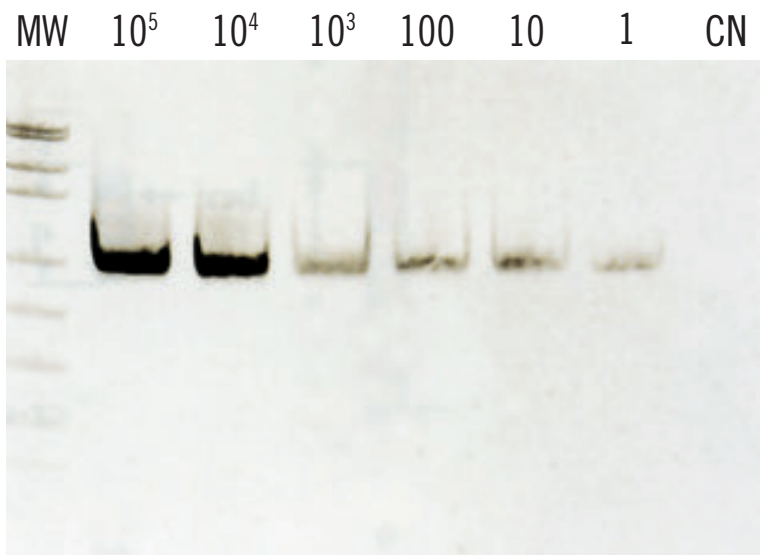


Figura 52-5. Sensibilidad de la PCR. MW, marcadores de tamaño; carriles con números, productos de amplificación en muestras con 10^5, 10^4, 10^3, 10^2, 10 y unas copias iniciales, respectivamente, en presencia de 0.1 µg de DNA humano; CN, control negativo, 0.1 µg de DNA humano. Es claro que la señal de 10^5 copias no es 10^5 veces más intensa que la señal proveniente de una 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.

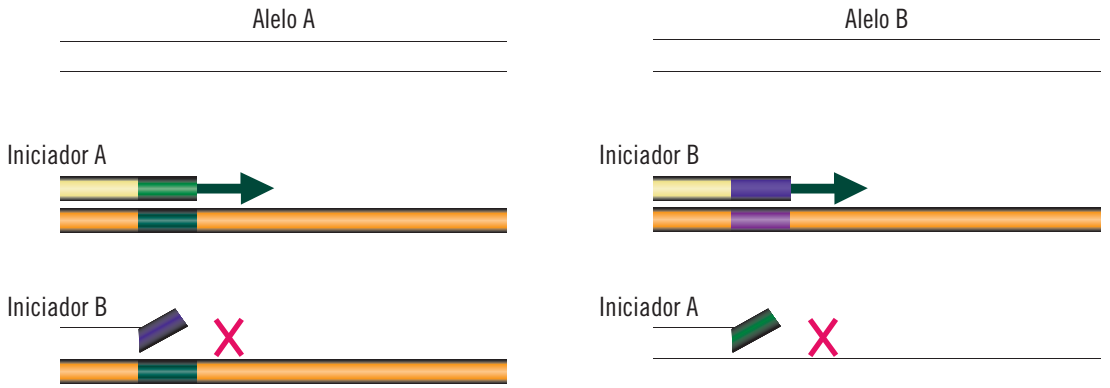


Figura 52-6. Detección directa de mutaciones en punto por PCR. Dos alelos que se distinguen entre sí en una sola posición se amplifican empleando el iniciador A (específico para el alelo A) o el iniciador B (específico para el alelo B). La amplificación es exitosa sólo con el iniciador adecuado, ya que de otra forma se inhibe.

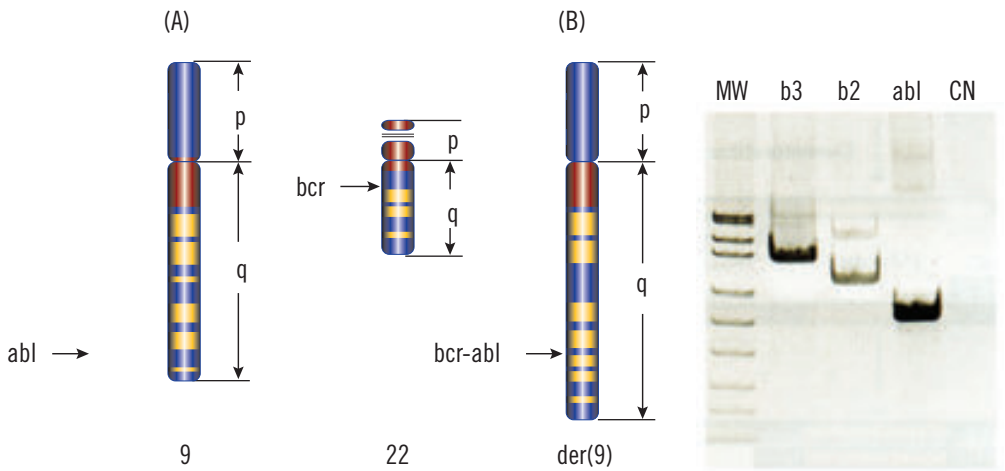


Figura 53-1. Detección del cromosoma Filadelfia por RT-PCR. (A) El cromosoma Filadelfia se genera por la translocación recíproca de segmentos de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. Esta translocación resulta en la fusión entre los genes bcr y abl. (B) Al analizar el cromosoma Filadelfia de diversos 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.

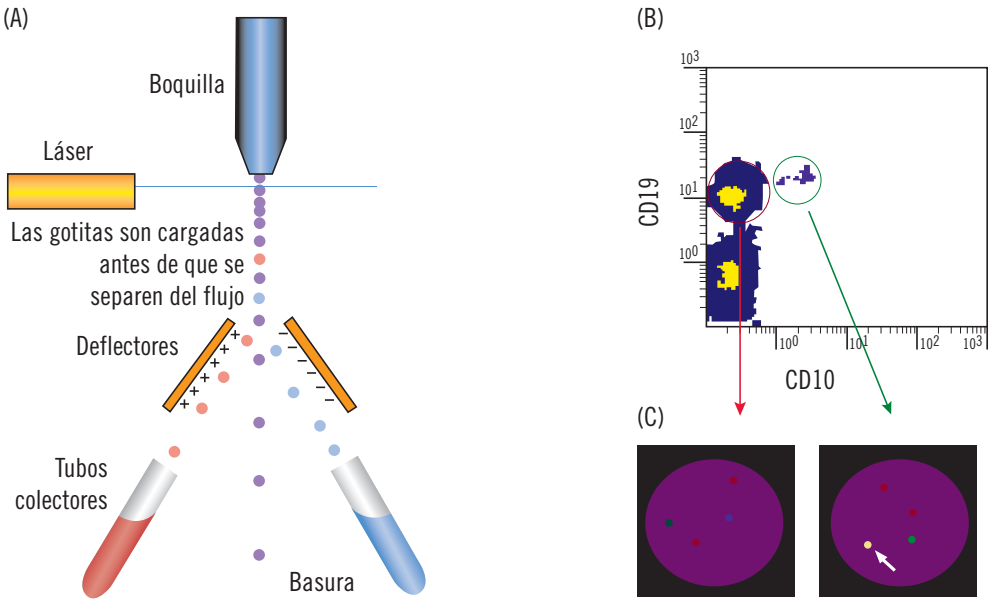


Figura 53-5. Ejemplo de la detección de enfermedad residual mediante la combinación de *cell sorting* (A) y FISH (C). En un paciente con leucemia aguda linfoblástica B se detectan 0.1% de células cuyo fenotipo antigénico puede corresponder indistintamente al de precursores B normales, o al de blastos 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, 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).

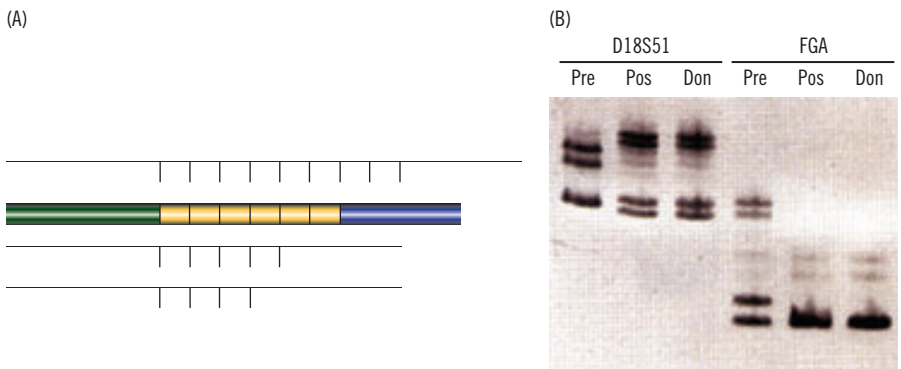


Figura 53-6. Análisis del quimerismo postrasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales. (A) Los marcadores del tipo STR son los más adecuados para determinar el quimerismo. Los alelos se distinguen por el número de repeticiones de secuencias cortas (2 a 4 pb). (B) La amplificación de STR genera productos de tamaño variable y en estado heterocigoto se espera obtener dos bandas. Al analizar una muestra pretrasplante (Pre) y una postrasplante (Pos) de un paciente injertado completamente con células totipotenciales del donador (Don), el patrón de bandas en la muestra Pos 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 Pos. Si los marcadores analizados son por casualidad iguales en el donador y el receptor, no es posible determinar el quimerismo.

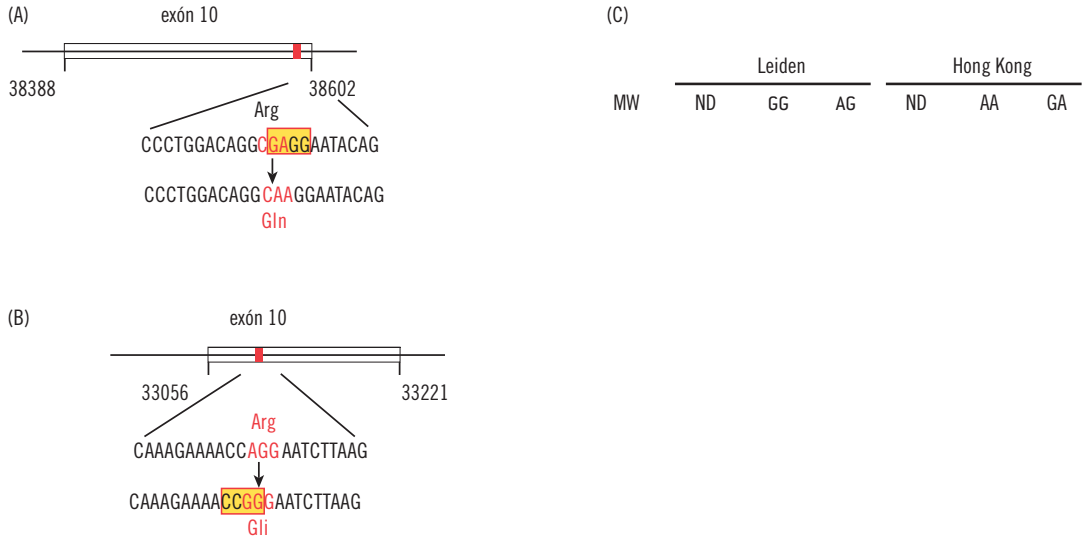


Figura 53-7. Detección de las mutaciones Leiden y Hong Kong del factor V de la coagulación. (A) Situación genómica de la mutación Leiden. El nucleótido afectado se encuentra situado en el exón 10 y se traduce por el cambio de una arginina (Arg) por una glutamina (Gln) en posición 506. El cambio en la 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 (Gli). 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.

Glosario

A

Acantocito. Eritrocito con múltiples proyecciones como espículas, de longitud, grosor y forma variables.

Ácido fólico. Vitamina hidrosoluble que 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 produce 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 extrae sangre de un donante, se separa y se retiene una porción (plasma, leucocitos, plaquetas) y el resto se retransfunde al donante. Se conoce también como 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 de forma muy estrecha o adherirse, en particular 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 extraños 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 trasplantes denota tejidos que son de la misma especie, pero antigénicamente diferentes. Nótese que isogénico designa a individuos cuyos genotipos son idénticos y xenógeno a personas de distinta especie, que por definición tienen diferentes genotipos.

Aloinjerto. Injerto de tejido entre individuos de la misma especie, pero con genotipo diferente.

Aloinmune. 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 deposita de forma anormal en los órganos y tejidos.

Anaplásico. Descripción de células en las que la maduración se asemeja 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 en relación con 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 mieloblástica 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 y se cuantifica 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.

B

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 antigénicamente distinta del resto de proteínas séricas, que se encuentra con frecuencia 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 glucoproteína IB, receptor del factor plasmático de von Willebrand, necesaria para la adhesión a la superficie endotelial del vaso sanguíneo.

Bifenotípica. Una leucemia con una población de células leucémicas con características de dos líneas celulares, por ejemplo, mieloide y linfoide B.

Bilirrubina directa o conjugada. Bilirrubina captada por las células hepáticas y conjugada para formar el diglucurónido bilirrubina hidrosoluble. **Indirecta o no conjugada:** forma liposoluble de bilirrubina que circula en relación laxa con las proteínas del plasma.

C

Cabot, anillos o cuerpos. Cuerpos observados en los hematíes, 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. Proceso inflamatorio de los ganglios linfáticos, también conocido como hiperplasia linfoide angiofolicular.

CD (*cluster of diferentiation*). 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 diversas 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; incluye leucoféresis y trombocitaféresis.

Citarabina. Agente antineoplásico que inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa.

Citogenética. Ciencia que se encarga del estudio de los cromosomas.

Citomegalovirus. Un herpesvirus causante de infecciones similares a la mononucleosis y alteraciones en la médula ósea, esta última sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.

Citopenia. Reducción del número de células en la sangre periférica. Ejemplos: neutropenia y trombocitopenia.

Cobalamina. Estructura química común de las diferentes formas de la vitamina B_{12}. Ejemplos: hidroxicobalamina y cianocobalamina.

Coiloniquia. Distrofia de las uñas de los dedos de las manos que acompaña algunas veces a la anemia por deficiencia de hierro; las uñas son delgadas y cóncavas con bordes elevados.

Cooley, anemia. Talasemia β mayor.

Coombs, prueba. Prueba empleada para descubrir eritrocitos cubiertos con inmunoproteínas (IgG 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). Se conoce también como prueba de la antiglobulina humana.

Crioglobulinas. Globulinas séricas que se precipitan del plasma por enfriamiento y suelen redisolverse con el ascenso de la temperatura; es posible encontrarlas en casos de mieloma múltiple.

Crioprecipitado. Producto sanguíneo preparado al congelar el plasma rápidamente a –30°C y luego al descongelar lentamente a 4°C. El precipitado resultante contiene sobre todo factor VIII, factor XIII y fibrinógeno.

Criosobrenadante. Plasma resultante cuando se prepara el crioprecipitado; en algunas circunstancias se utiliza para el recambio plasmático.

D

Diátesis. Predisposición individual hereditaria a ciertas enfermedades.

Diapédesis. Paso de las células sanguíneas, en particular los leucocitos, a través de las paredes íntegras de los vasos.

Dímero D. Producto de la degradación de la fibrina.

Disfibrinogenemia. Presencia de fibrinógeno disfuncional, por lo regular heredada de forma autosómica recesiva.

Disgranulopoyesis. Granulopoyesis morfológicamente anormal.

Dismegacariopoyesis. Displasia que afecta a 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; es característico de la hemoglobinuria paroxística al frío.

Drepanocito. Glóbulo rojo falciforme, típico de la anemia falciforme.

Drepanocitosis. Presencia de células falciformes en la sangre.

E

EDTA. Ácido etilendiaminotetraacético. Quelante de cationes divalentes utilizado como sal de sodio o potasio, o como anticoagulante para la determinación de hemoglobina y recuentos 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 el anticuerpo.

Eliptocitosis. Trastorno hereditario en el cual la mayor parte de los eritrocitos tiene forma elíptica. Se caracteriza por un 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 de la cuenta de células rojas, hemoglobina y hematócrito, 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 de la médula ósea y estimula la producción de eritrocitos.

Espectrina. Proteína contráctil unida a la glucoforina 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. **Angular:** alteración consistente en fisuras superficiales en los ángulos de la boca observada en estados carenciales.

Evans, síndrome. Anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica autoinmune.

F

Factor V de Leiden. Variante del factor V resultante de una mutación en el gen F5, que incrementa la susceptibilidad a la 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, y otras anomalías.

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, hígado, bazo, médula ósea y 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 interviene en la conglomeración de plaquetas.

Filadelfia, cromosoma. Anomalía del cromosoma 22 caracterizada por acortamiento de los brazos largos (la porción faltante suele experimentar translocación al cromosoma 9) que se presenta en las células mieloides de la mayoría de los pacientes con leucemia granulocítica crónica.

FISH. Técnica utilizada para la elongación del DNA y análisis de translocaciones y deleciones.

G

G6PD. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: enzima eritrocitaria cuya deficiencia causa hemólisis crónica.

Gammapatía. Trastorno caracterizado por la alteración de la síntesis de inmunoglobulinas.

Gaucher, enfermedad. Lipidosis debida a la 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 teñir células de la sangre y médula ósea.

Glanzman, enfermedad. Trombastenia. Anomalía plaquetaria que se caracteriza por retracción defectuosa del coágulo, adherencia normal al vidrio, agregación alterada al ADP, colágena 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.

H

Haplotipo. Serie de alelos de un grupo de genes estrechamente 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, casi siempre una proteína.

Haptoglobina. Glucoproteína plasmática que se une de forma irreversible a la hemoglobina libre y da lugar a la eliminación rápida del complejo hemoglobina-haptoglobina por el hígado, lo cual evita la pérdida de hemoglobina libre en orina.

HELLP, síndrome. Síndrome que se desarrolla durante el embarazo, compuesto por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia.

Hem, heme. 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 que causa lesión tisular y disfunción hepática, pancreática, cardiaca e hipofisaria. Otros signos incluyen piel bronceada, artropatía, diabetes, hepatoesplenomegalia, cirrosis, hipogonadismo.

Hemofilia. Alteración hereditaria de la hemostasia que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X. La hemofilia A se debe a una anomalía del factor VIII, por déficit o inactivación; la hemofilia B es efecto de anomalías del factor IX, por déficit o inhibición. Se distingue por hemorragias espontáneas o se precipita 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 posee la propiedad de la 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 deleción de su lugar específico en la molécula, o bien 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. Glucoproteína 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; infiltra las vísceras, en particular el hígado.

Hemosiderosis. Aumento focal o general de las reservas férricas tisulares sin daño concomitante de los tejidos.

Hemostasia. Detención de la hemorragia, sea por las propiedades fisiológicas de vasoconstricción y coagulación o por métodos quirúrgicos.

Hemoterapia. Empleo terapéutico de la sangre o 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 en el cual se poseen diferentes alelos en un locus particular, en relación con un carácter específico.

Heterólogo. Constituido por un tejido.

Hipercoagulable. Caracterizado por un 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. Remanentes redondos y lisos de cromatina nuclear, observados en eritrocitos de anemia megaloblástica, anemia hemolítica y posesplenectomía.

I

Idiopático. De causa no conocida.

Imatinib, mesilato. Inhibidor de la cinasa de tirosina 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. Glucoproteína 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 inmune por radiaciones, fármacos o enfermedades.

Inmunosupresor. Agente que impide que se active la respuesta inmune y produce inmunosupresión.

Inmunodifusión. 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, electroforesis de proteínas e inmunodifusión. Las proteínas se separan mediante electroforesis en gel de agarosa; a continuación se depositan los antisueros específicos en un sitio paralelo a la migración y se deja que proteínas y anticuerpos se difundan a través del gel.

Intrínseco, factor. Glucoproteína secretada por las células parietales gástricas, necesaria para la absorción de vitamina B_{12}; su deficiencia origina anemia perniciosa.

Isoanticuerpo. Anticuerpo combinado con un antígeno existente en los tejidos de algunos individuos de la misma especie.

K

Kernícterus. Impregnación bilirrubínica de los núcleos grises cerebrales y medulares con degeneración de las células nerviosas; forma grave de ictericia del recién nacido.

Kleihauer, prueba. Tinción citoquímica para demostrar eritrocitos fetales, con una elevada concentración de hemoglobina fetal.

L

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 de granulocitos y macrófagos.

Leucocitemia. Leucemia.

Leucoeritroblastosis. Presencia de número variable de células eritroides y mieloides inmaduras en la circulación, acompañada de lesiones que ocupan espacio (mieloptisis) en la médula ósea.

M

Macrófago. Cualquiera de las formas de fagocitos mononucleares encontradas en los tejidos. Entre sus funciones figura la presentación de antígenos a los linfocitos.

Macroglobulina. Globulina de peso molecular elevado; se encuentra en la sangre, sobre todo en trastornos proliferativos de las células plasmáticas.

Macroglobulinemia. Enfermedad producida por el aumento de macroglobulinas en la sangre.

Macropolicito. Leucocito polimorfonuclear grande, con núcleo de seis o más lóbulos que se encuentra a menudo en la sangre periférica en la anemia perniciosa.

Megaloblasto. Eritrocito 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 se aplica a 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 encuentra en la médula ósea. **Múltiple:** neoplasia maligna diseminada de células plasmáticas.

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.

P

Paterson-Kelly, síndrome. Complejo sintomático caracterizado por disfagia, glositis, atrofia de boca, faringe y extremo superior del 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 B_{12} por incapacidad de la mucosa gástrica para secretar factor intrínseco en la cantidad suficiente.

Petequia. Mancha roja purpúrea de 2 a 3 mm, redondeada, sin elevación, 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 donador, 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 del mieloma.

Plasmocitosis. Presencia de células plasmáticas en la sangre periférica.

Poiquilocito. Célula irregular; se refiere al eritrocito deformado y de tamaño anormal de las anemias.

Poiquilocitosis. Presencia de poiquilocitos en la sangre.

Policromatofilia. Tendencia de algunas células a teñirse con colorantes ácidos y básicos.

Potencial Z. Distancia entre los eritrocitos que los mantiene separados debido a una carga negativa entre ellos ocasionada principalmente por el ácido siálico.

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 hasta de 1 cm de diámetro en piel, mucosas o superficie serosa; puede deberse a varios factores, como alteraciones sanguíneas, anormalidades vasculares y traumatismos.

Q

Quimerismo. Presencia de dos poblaciones de células genéticamente distintas; puede ser resultado de un trasplante de células hematopoyéticas.

R

Reed-Sternberg. Célula neoplásica de origen linfoide, característica de la enfermedad de Hodgkin.

Reticulocito. Eritrocito joven que muestra por coloración vital una red de granulaciones y fibrillas; se considera elemento de formación apresurada.

Rouleaux. Término para referirse a la agrupación de eritrocitos en forma de pila de monedas.

S

Schilling, prueba. Se emplea para determinar la absorción gastrointestinal de vitamina B_{12}. Se administra una dosis de vitamina B_{12} radiactiva vía oral y otra dosis de la misma vitamina pero no radiactiva por vía parenteral y se investiga durante 24 h la radiactividad urinaria. Si la excreción escasa en la orina se normaliza al agregar factor intrínseco se establece el diagnóstico de anemia perniciosa.

Supravital, tinción. Tinción realizada en células vivas no fijadas.

Sweet, síndrome. Dermatitis neutrofílica aguda; puede ser componente de la leucemia mieloblástica aguda o mielodisplasia.

T

Talasemia. Anemia hereditaria de tipo hemolítico de incidencia racial, familiar y ordinariamente mediterránea. Se debe a una alteración en la síntesis de una de las cadenas polipeptídicas de las hemoglobinas normales. De acuerdo con la cadena afectada se clasifica en α o β.

Transcobalamina. Glucoproteínas plasmáticas; las transcobalaminas I, II y III ligan y transportan cobalamina (vitamina B_{12}).

Transferrina. Globulina β 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 y tiempo de sangrado prolongado; se manifiesta clínicamente como epistaxis, equimosis, y otras anomalías.

Trombastenia de Glanzman. 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 produce a menudo obstrucción en el sitio de formación.

Trombocito. Plaqueta.

Trombocitemia. Incremento fijo del número de plaquetas circulantes en la sangre.

Trombocitopenia. Disminución del número de plaquetas en sangre.

Trombocitosis. Aumento excesivo 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 ocurre a través de la acción de una enzima, la plasmina, confinada dentro del trombo.

Trombopoyetina. Hormona que estimula la producción de megacariocitos.

V

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; se separa en multímeros más pequeños por la enzima metaloproteasa ADAMTS13, que contiene un átomo de zinc.

W

Wiskott Aldrich, síndrome. Se compone de dermatitis eccematoide crónica, susceptibilidad a las infecciones, trombocitopenia y esplenomegalia.

Abreviaturas

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
ABVD	Adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina
AcMo	Anticuerpos monoclonales
ADA	Adenosina desaminasa
ADN/DNA	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
AEC	Anemia de las enfermedades crónicas
Ag	Antígeno
AgsHB	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
AHAI	Anemia hemolítica autoinmune
AML1-ETO	Gen quimérico
AMP	Adenosín monofosfato
APUC	Activador del plasminógeno tipo urocinasa
ARN	Ácido ribonucleico
AT-III	Antitrombina III
aTP	Activador tisular del plasminógeno
ATP	Adenosín trifosfato
ATRA	Ácido holotransretinoico
AZT	Zidovudina
BACVP	Bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona
BCR/ABL	Gen quimérico (*breakpoint cluster region/Abelson*)
C	Complemento
CAPM	Cininógeno de alto peso molecular
CCR	Cuenta corregida de reticulocitos
CD	Designación de grupo (*cluster designation*)
CID	Coagulación intravascular diseminada
CmHb	Concentración media de hemoglobina

C-MVPP	Ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, vincristina, procarbacina y prednisona
CMV	Citomegalovirus
COMLA	Ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, leucovorina y citarabina
CTH	Célula totipotencial hematopoyética
CVP, COP	Ciclofosfamida, *vincristina* y prednisona
CyA	Ciclosporina A
CHOP	Ciclofosfamida, adriamicina, *vincristina* y prednisona
DAF/CD55	Factor acelerador de degradación (*decay-accelerating factor*)
DDAVP	Desmopresina (1-desamino-8-d arginina-vasopresina)
DHL	Deshidrogenasa láctica
dTT/TdT	Transferasa de desoxinucleótidos terminales
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EH	Esferocitosis hereditaria
ELISA	Inmunoanálisis enzimático de fase sólida
EN	Esclerosis nodular
Eo	Eosinófilo
EPO	Eritropoyetina
EPOrHu	Eritropoyetina recombinante humana
EvW	Enfermedad de von Willebrand
FAB	Grupo cooperativo Franco-Americo-Británico
FAL	Fosfatasa alcalina leucocitaria
FAP	Factor activador de plaquetas
FEC/CSF	Factor estimulante de colonias
FI	Factor intrínseco
FLC	Fosfolipasa C
FNT	Factor de necrosis tumoral
FP4	Factor plaquetario 4
FPA	Fibrinopéptido A
FPB	Fibrinopéptido B
TT	Tromboplastina tisular
FvW	Factor de von Willebrand
FvW:Ag	Antígeno del factor de von Willebrand
GAT	Globulina antitimocito
GEMM	Granulocitos-eritrocitos-monocitos-megacariocitos
FEC-G/G-CSF	Factor estimulante de granulocitos
Glu	Ácido glutámico
GP	Glucoproteínas
GPI	Glucosilfosfatidilinositol
GPIb/IX	Receptor plaquetario para colágena
GP IIb/IIIa	Receptor de membrana para el fibrinógeno
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HCM	Hemoglobina corpuscular media

HCO_3	Bicarbonato
Htc	Hematócrito
HELLP	Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, recuento plaquetario bajo
HEMPAS	Anemia eritroblástica congénita tipo II
HLA	Antígeno leucocitario humano
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
HRF	Fracción de restricción homóloga
HTLV-I	Virus T linfotrópico humano tipo I
HTLV-II	Virus T linfotrópico humano tipo II
IFN	Interferón
IgGIV	Inmunoglobulina G intravenosa
IL	Interleucina
INR	Índice normalizado internacional (*International normalized ratio*)
IPI	Índice pronóstico internacional
ISI	Índice de sensibilidad internacional
LA	Leucemia aguda
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LAM	Leucemia aguda mieloblástica
LCPNH	Linfoma de células pequeñas no hendidas
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDCG	Linfoma difuso de células grandes
LDLP	Linfoma difuso de linfocitos pequeños
LDM	Linfoma difuso mixto
LEG	Lupus eritematoso generalizado
LFCG	Linfoma folicular de células grandes
LFCPH	Linfoma folicular de células pequeñas hendidas
LFM	Linfoma folicular mixto
LGC	Leucemia granulocítica crónica
LGG	Linfocito granular grande
LI	Linfoma inmunoblástico
LNH	Linfoma no Hodgkin
LL	Linfoma linfoblástico
M0	Mieloblástica diferenciada mínimamente
M1	Mieloblástica inmadura
M2	Mieloblástica madura
M3	Promielocítica
M4	Mielomonoblástica
M5	Monoblástica
M6	Eritroleucemia
M7	Megacarioblástica
MACVP-B	Metotrexato, adriamicina, ciclofosfamida, *vincristina*, prednisona y bleomicina
MALT	Tejido linfoide relacionado con mucosa

m-BACVD	Metotrexato, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, *vincristina* y dexametasona
Meg	Megacariocito
MF	Mielofibrosis
MIC	Morfológica, inmunológica, citogenética
MIH	Microambiente inductivo hematopoyético
MMA	Metaplasia mieloide agnogénica
MO	Médula ósea
MVPP	Mostaza nitrogenada, *vincristina*, prednisona, procarbazina
MPO	Mieloperoxidasa
MTHFR	Reductasa de metilentetrahidrofolato
MTX	Metotrexato
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato
NK	Células citolíticas naturales (*natural killer*)
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud
p	Brazo corto del cromosoma
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PC/PCa	Proteína C, proteína C activada
PS	Proteína S
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDF	Productos de la degradación del fibrinógeno
PDf	Productos de la degradación de la fibrina
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
pg	Picogramos
PGI2	Prostaciclina
Ph1	Cromosoma Filadelfia
PIG-A	Fosfatidil inositol glucano A
PK	Precalicreína
PML/RAR-a	Gen quimérico (leucemia promielocítica/receptor α del ácido retinoico)
Pro MACE	Procarbazina, metotrexato, adriamicina, ciclofosfamida y etopósido
PTI	Púrpura trombocitopénica inmunológica
PTT	Púrpura trombocitopénica trombótica
PV	Policitemia vera
q	Brazo largo del cromosoma
RDW	Ancho de distribución eritrocitaria
REAL	Clasificación Europea-Americana del linfoma revisada
RFLP	Análisis de polimorfismo de fragmentos de restricción
Rh	Factor Rh (Rhesus)
RPCa	Resistencia a la proteína C activada
SAF	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SK	Estreptocinasa
SMP	Síndrome mieloproliferativo

SP	Sangre periférica
SUH	Síndrome urémico hemolítico
t	Translocación
TCH	Trasplante autólogo de células hematopoyéticas
TANM	Trasplante autólogo no mieloablativo
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas
TE	Trombocitosis esencial
TGFb	Factor de transformación de crecimiento β
Tm	Trombomodulina
TMO	Trasplante de médula ósea
TNFa	Factor de necrosis tumoral α
TP	Tiempo de protrombina
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TPO	Trombopoyetina
TTPa	Tiempo de tromboplastina tisular activada
TS	Tiempo de sangrado
TT	Tiempo de trombina
TxA_2	Tromboxano A_2
UC	Urocinasa
UFB	Unidad formadora de brotes eritroides
UFC	Unidad formadora de colonias
u-PA	Activador del plasminógeno tipo urocinasa
VDD	*Vincristina*, doxorrubicina, dexametasona
VEB	Virus de Epstein-Barr
VGM	Volumen globular medio
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPM	Volumen plaquetario medio
WF	*Working formulation*

Índice alfabético

Nota: los números seguidos de *c* se refieren a cuadros y los seguidos de *f* indican figuras.

A

Aglutininas frías, síndrome de, 56-57
  cuadro clínico, 56
    acrocianosis, 57
  datos de laboratorio, 57
  pruebas serológicas, 57
  relación con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, 56
  tratamiento, 57
    anticuerpos monoclonales, 57
    bortezomib, 57
    esplenectomía y esteroides, 57
    inmunosupresores, 57
    plasmaféresis, 57
    transfusiones, 57
Anemia, 13-15. *Véase también tipo específico*, p. ej., Aplásica, anemia; Ferropénica, anemia
  clasificación, 14
    causal, 14
    morfológica, 14
      medición de índices eritrocitarios, 14
  definición, 13
    disminución de la concentración de hemoglobina, 13
    masa de eritrocitos insuficiente, 13
  estudios especiales en pacientes con anemia, 14-15
    aumento de deshidrogenasa láctica, 15
    biometría hemática, 14
    determinación de bilirrubinas, 15
    estudio de la médula ósea, 15
      biopsia por aspiración de médula ósea, 15
      indicaciones, 15
    estudio de morfología de la sangre periférica, 14
    medición del porcentaje de reticulocitos, 14
  fisiopatología y cuadro clínico, 13
    activación de mecanismos compensadores, 13
    coiloniquia, 13
    falta de eritrocitos circulantes, factores, 13
    hipoxia tisular, 13
    ictericia en la hemólisis, 13
    púrpura en leucemias agudas, 14
    síntomas generales, 13
      astenia, 13
      debilidad, 13
Anemias megaloblásticas, 7-8
  aclorhidria y jugo gástrico, 7
    administración de esteroides, 8
    anticuerpos contra célula parietal del estómago, 8
    atrofia gástrica, 7
    ausencia de ácido en el jugo gástrico, 7
    infiltrado linfoplasmocítico en la mucosa gástrica, 7
    supresión de respuesta inmune celular, 8
  aislamiento y purificación de la cobalamina o vitamina B_{12}, 7
    átomo de cobalto radiactivo (Co57), 7
    cristalografía, 7
  anemia por deficiencia de cobalamina o anemia perniciosa, 7
    degeneración combinada subaguda, 7
    metamielocitos gigantes de la médula ósea, 7
    métodos de tinción de tejidos, 7
    nexo con la aclorhidria en el jugo gástrico, 7
Antifosfolípidos, anticuerpos, 185-186
    diagnóstico, 185
    relación con lupus eritematoso diseminado, 185
    SAF catastrófico, 185
    tratamiento, 185
      anticoagulación con heparina, 185
      warfarina, 186
    trombosis arterial, 185
Antitrombina III, deficiencia, 181-182, 182*c*, 185
    defectos moleculares de proteínas de la coagulación, 182
    funciones enzimáticas principales, 182
    incidencia en donadores de sangre, 182

Antitrombina III, deficiencia (*cont.*)
tratamiento, 182
heparina, 182
transfusiones repetidas de plasma, 182
velocidad de inactivación de la trombina, 182
Aplásica, anemia, 32-36
agentes causales, 32, 32*c*
anemia de Fanconi, 33
disqueratosis congénita, 33
fármacos, 32
insecticidas, 33
proceso autoinmune mediado por linfocitos T, 32
aspectos patogenéticos, 33
defectos genéticos en los telómeros, 33
interacción de tipos celulares, 33
linfocitos T, 33
cuadro clínico, 33
malestar general, 33
sangrado anormal, 33
trastornos visuales, 33
datos de laboratorio, 33
aplasia, 33
biopsia de médula ósea, 34
criterios para el diagnóstico, 33-34
leucopenia con neutropenia, 33
pancitopenia, 33
definición, 32
anemias arregenerativas, 32
diagnóstico, 34
biometría hemática, 34
prueba de Ham negativa, 34
diagnóstico diferencial, 34, 34*c*
anemia aplásica, 34
lupus eritematoso diseminado, 34
epidemiología, 32
distribución por edad, 32
incidencia elevada, 32
evolución y tratamiento, 34-36
inmunosupresión, 35
ciclosporina A, 35
globulina antitimocito, 35
prevención de infecciones, 35
antibióticos de amplio espectro, 35
supervivencia, 34
trasplante de progenitores hematopoyéticos, 35
complicaciones, 36
uso de productos sanguíneos, 34
exploración física, 33
ausencia de esplenomegalia, 33
palidez de piel y mucosa, 33
Aspectos prácticos de transfusión de sangre y sus fracciones, 227-231
causas del estado refractario a plaquetas, 229*c*
clasificación de sangrado agudo, 227*c*
complicaciones de la transfusión sanguínea, 229*c*
concentración de hemoglobina, 228*c*
consideraciones para transfundir glóbulos rojos, 228*c*
errores humanos (clericales) durante la transfusión, 230*c*
fisiología de la anemia aguda y mecanismos compensatorios, 227*c*
indicaciones para transfusión de plaquetas, 228*c*
observaciones a transfusión de plaquetas, 229*c*
parámetros de calidad de unidades de sangre, 228*c*
plasmaféresis
acceso vascular para realizar, 230*c*
base racional, 230*c*
complicaciones, 231*c*
fisiología, 230*c*
reemplazo de líquidos, 230*c*
recomendaciones generales para transfundir, 227*c*
recuento plaquetario adecuado, 229*c*
sistema ABO, 230*c*
sistema Rh, 230*c*
usos clínicos
eritrocitos, 228*c*
plaquetas, 228*c*
plasma, 229*c*
usos del crioprecipitado, 229*c*
Autoanticuerpos calientes, 53-56
aspectos causales, fisiopatológicos y clínicos, 54
cuadro clínico, síndrome anémico, 54
datos de laboratorio, 54
haptoglobina reducida, 55
hemoglobina y hematócrito disminuidos, 54
policromasia en frotis de sangre periférica, 54
diagnóstico serológico, 55
especificidad, 55
reactivo de Coombs poliespecífico, 55
exploración física, 54
linfadenopatía, 54
síndrome de Evans, 54
opciones terapéuticas, 55-56
anticuerpos monoclonales, 56
alemtuzumab, 56
rituximab, 56
danazol, 56
esplenectomía, 55
esteroides, metilprednisolona, 55
inmunoglobulina intravenosa a dosis altas, 56
inmunosupresores, 56
micofenolato de mofetilo, 56
plasmaféresis, 56
transfusión sanguínea, 55
trasplante de células hematopoyéticas, 56
Autoinmune, anemia hemolítica, 53-59
autoanticuerpos calientes, 53-56
autoanticuerpos fríos, 56-58
hemoglobinuria paroxística al frío, 57-58
síndrome de aglutininas frías, 56-57
clasificación, 53, 54*c*
conceptos generales de hemólisis, 53
definición, 53
mecanismos de destrucción eritrocitaria, 53
fagocitosis de eritrocitos, 53
secuestro de eritrocitos en el bazo, 53
mixta, 58
IgM de reacción en frío, 58
síndrome de Evans, 58
secundaria a fármacos, 58
adsorción no inmune de proteína, 59

combinación de mecanismos, 59
fijación de autoanticuerpos, 58
formación de complejos ternarios, 59
tipo hapteno debido a adsorción, 58
tratamientos disponibles para AHAI, 57, 58*c*

B

Banco de sangre de cordón umbilical, 241-245
bancos de células de cordón umbilical, 241
bancos públicos altruistas, 242
evitar autotrasplantes, 242
primer TSCU de un donador sin parentesco, 242
recolección y criopreservación en bancos privados, 242
resultados de TCP de donadores sin parentesco, 242
servicios de almacenamiento, 242
unificar registros de unidades, 242
células madre, 241
capacidad de autorrenovarse, 241
compatibilidad entre donador y receptor y diversidad étnica, 243
diversidad de antígenos leucocitarios humanos, 243
estudio de clases I y II del sistema HLA, 243
crioconservación de la SCU, 243-244
cámara de congelación programada, 244
eliminación de exceso del plasma, 244
riguroso control de calidad, 243
tanque de almacenamiento, 244, 296*f*
uso de agentes crioprotectores, 244
cuantificación de las CPH, 244-245
descongelación y reinfusión de las células progenitoras hematopoyéticas, 245, 296*f*
efectos adversos, 245
métodos existentes, 245
obtención de la sangre del cordón umbilical, 243, 295*f*
factores excluyentes para la donación, 243, 244*c*
punción del cordón umbilical, 243, 295*f*
recolección *in utero* o *ex utero*, 243
volumen de sangre extraído del CU y placenta, 245
perfil de laboratorio de las unidades de SCU, 244
detección de anticuerpos IgM contra citomegalovirus, 244
determinación del sistema HLA de la unidad, 244
placenta y cordón umbilical, 241
alternativa de CPH para trasplantes, 241
dificultad para encontrar compatibilidad, 241
trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, 241
donador compatible, 241
ventajas de SCU como fuente de CPH, 242
buenos resultados de injertos de SCU, 243
desventajas, 243
libre de infecciones virales comunes, 243
obtención sin riesgo para el recién nacido, 243
ventajas sobre trasplantes ordinarios, 242, 242*c*
Biología molecular en enfermedades hematológicas, 274-280
aplicaciones de la biología molecular, 274-277, 274*c*
cromosoma Filadelfia en leucemia granulocítica crónica, 275
conocimiento y tratamiento de la LGC, 276
detección por RT-PCR, 275, 299*f*
fusión bcr/abl, 275
infusión de linfocitos del donador, 276
método de FISH, 276
remisión molecular, 275
hemoglobinopatías y talasemias, 274
drepanocitosis, 274
leucemia eosinofílica crónica, 276
mutación en célula madre pluripotencial, 276
síndrome hipereosinófilo idiopático, 276
leucemia promielocítica aguda (M3), 277
leucemias y su tratamiento, 274-275
alteraciones clonales, 274
comprensión de la transformación leucémica, 275
reto del diagnóstico, 275
mutación JAK-2 en síndrome mieloproliferativo, 277
eritrocitosis idiopática, 277
policitemia vera, conducta diagnóstica, 277, 277*f*
trombosis venosa portal, 277
translocaciones cromosómicas, 275, 275*c*
estrategias para detección de enfermedad residual, 277-280
antígenos HLA, 278
combinación de *cell sorting* y FISH, 277, 300*f*
hemocromatosis, 279
amplificación específica para alelos, 279
mutaciones en el gen HFE, 279
marcadores polimorfos para seguimiento del trasplante, 279
estado de quimerismo hematopoyético, 279
polimorfismo de número variable, 279
polimorfismo de repeticiones de secuencias cortas, 279, 300*f*
polimorfismo de un solo nucleótido, 279
métodos basados en detección de genes, 277
trombofilia, mutación Leiden del factor V, 279, 301*f*
Biometría hemática, 16-21
cuantificación de 15 parámetros, 16
interpretación de la biometría hemática, 18
enfermedades que afectan a las plaquetas, 20-21
púrpura trombocitopénica por anticuerpos, 20, 20*c*
enfermedades que afectan los leucocitos, 20
leucemia aguda, 20, 20*c*
leucemia granulocítica crónica, 20, 20*c*
enfermedades que alteran la serie eritrocitaria, 18
anemia aplásica, 18-19, 19*c*
anemia hemolítica por anticuerpos, 19, 19*c*
anemia megaloblástica, 18, 19*c*
anemia por deficiencia de hierro, 18, 18*c*
esferocitosis hereditaria, 19, 19*c*
leucocitos, 17
diferencia entre valores porcentuales y absolutos, 17
cálculo de los valores absolutos, 17, 18*f*
neutropenia absoluta, 17
estudios principales, 17
recuento diferencial de leucocitos, 17
recuento diferencial de Schilling, 17
recuento total, 17
valores normales en sangre periférica, 17, 17*c*
plaquetas, 18
valores normales, 17

Biometría hemática (*cont.*)
seguimiento de pacientes con quimioterapia o radioterapia, 16
serie eritrocitaria, 16
cálculo de los índices eritrocitarios, 16, 16*c*
reticulocitos, 16
citometría de flujo, 17
clasificación fisiopatológica de anemias, 17
interpretación del recuento, 17, 17*c*
valoración de eritrocitos en la médula ósea, 16
utilidad de la biometría hemática, 16, 16*c*

C

Células madre hematopoyéticas, 249-251
circulación en la sangre fetal, 249
clasificación por potencial de diferenciación, 249
idetificación, 250
obtención, 250
cordón umbilical, 250
médula ósea, 250
sangre periférica, 250
propiedades, 249
regeneración del tejido sanguíneo, 249
terapia celular, 249
trasplante, 250-251
compatibilidad de antiguos HLA entre donador y receptor, 251
enfermedades hematológicas malignas, 250
Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea, 251
trasplantes de células madre adultas de médula ósea, 250
Células pilosas, leucemia de, 96-97
cuadro clínico y datos de laboratorio, 96
citopenias, 96
infiltración por células vellosas o pilosas, 96
molestias abdominales, 96
datos epidemiológicos, etiología y fisiopatología, 96
enfermedad linfoproliferativa de células B, 96
exposición a químicos, 96
frecuencia en género masculino, 96
diagnóstico y tratamiento, 96
citofluorometría, 96
indicaciones terapéuticas, 96, 97*c*
quimioterapia moderna, 97
tinción de fosfatasa ácida resistente al tartrato, 96
Coagulación intravascular diseminada, 175-179
causas, 175, 176*c*
accidentes obstétricos, 175
cáncer, 175
desequilibrio acidobásico, 175
infecciones, 176
cuadro clínico, 177
alteraciones neurológicas, 177
curso rápido y desenlace fatal, 177
hemorragia, 177
piel, sitio más frecuente de sangrado, 177
signos de choque, 177
definición, 175
activación anormal del mecanismo de coagulación, 175
diagnóstico, 177-178, 178*c*
parámetros clínicos, 177
parámetros de laboratorio, 177
fisiopatología, 175-177, 176*c*, 177*f*
activación de la vía extrínseca, 176
activación de la vía intrínseca, 176
activación del factor II (protrombina), 176
nomenclatura, 175
pronóstico, 178
evolución favorable, 178
factores pronósticos, 178*c*, 179
tratamiento, 178
detener trombosis intravascular, 178
heparina, 178
plasma fresco, 178
identificar y erradicar enfermedad subyacente, 178
inhibir fibrinólisis, 178
reposición de factores de coagulación, 178
transfusión de plaquetas, 178
Coagulación sanguínea, 138-142
aceite en ebullición, 139
descubrimiento de las proteínas anticoagulantes, 141
inhibidor de la vía del factor tisular, 141
proteína C, 141
proteína S, 141
factores de la coagulación, 142
factor Christmas, 142
factor de Fitzgerald, 142
factor de Fletcher, 142
factor de Hageman, 142
factor de Stuart-Prower, 142
factor XI, 142
factor XIII, 142
familia de hemorrágicos, 139
hemorrafilia, 139
hombre hemostático, 139
ligadura de vasos, 139
mecanismo de coagulación, 139-141
adición de leucocitos a líquidos serosos, 140
cascada de la coagulación, 141
deficiencia del factor VIII, 140
fibrinógeno, 140
globulina antihemofílica, 140
nuevos factores de coagulación, 140
paraglobulina, 140
propiedad del plasma, 140
protrombina, 140
teoría clásica de la coagulación, 140
tiempo de protrombina, 140
trombina, 140
plaquetas, 141-142
agregometría plaquetaria en plasma, 142
hematoblastos, 142
púrpura trombocitopénica inmune, 141
tiempo de hemorragia, 142
uso de cauterización, 139
Complemento, sistema del, 266-269
activación del sistema del complemento, 267
vía alterna, 267-268
vía clásica, 267
componentes, 266
funciones del complemento, 266

amplificadora de la inflamación, 266
inmunorreguladora, 266
lítica, 266
opsonizante, 266
pruebas clínicas para valoración, 268
cuantificación mediante nefelometría, 268
prueba del complemento hemolítico, 268
respuesta inmune causante de daño celular y tisular, 269
mecanismos inmunes, 269
tipo II o citotóxico, 269
tipo I o de hipersensibilidad inmediata, 269
tipo IV o hipersensibilidad retardada o tardía, 269
tipo III o por complejos inmunes, 269
respuesta inmune celular, 268
grado perfecto de especificidad, 268
linfocitos T, 268
vías de activación del complemento, 266, 267*f*

D

Deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 41-43
antecedentes, 41
defecto metabólico del eritrocito, 41
fabismo, estado hemolítico grave, 41
gen localizado en cromosoma X, 41
reducción de NADP a NADPH, 41
aspectos fisiopatológicos, 41
complejos insolubles de globina, 42
crisis de hemólisis intravascular, 42
envejecimiento metabólico prematuro del eritrocito, 41
características clínicas y hematológicas, 42
anemia hemolítica adquirida aguda, 42
ingestión de primaquina, 42
oxidorreducción, 42
anemia hemolítica no esferocítica congénita, 42
fabismo, 42
hemólisis inducida por infección, 42
aumento extremo de bilirrubina sérica, 42
Salmonella sp., 42
clasificación y mecanismos fisiológicos de la destrucción eritrocitaria, 41
diagnóstico, 42-43
prueba de cianuro ascorbato, 43
prueba de reducción de metahemoglobina, 43
pruebas de búsqueda de deficiencia de G6PD, 43
prueba de la mancha fluorescente, 43
tratamiento, 43
evitar exposición a fármacos, 43, 43*c*
exsanguinotransfusión, 43
Drepanocitosis, 45-48
antecedentes, bases moleculares y aspectos fisiopatológicos, 45
eritrocito, deformabilidad, 46
estado homocigoto, 45
producción de hemoglobina mutante, 45
vasooclusión, 46
ventaja genética del gen de la drepanocitosis, 45
cuadro clínico y diagnóstico, 46
crisis aplásica, 46
origen en infecciones virales, 46
crisis de infarto, 46
hipoxia y muerte hística, 46
paciente autoesplenectomizado, 46
crisis de secuestro esplénico, 47
crisis hemolítica, 47
priapismo, 47
síndrome torácico agudo, 47
crisis megaloblástica, 47
datos de laboratorio, 47
frotis de sangre periférica, 47
recuento de leucocitos, 47
secuenciación y amplificación de DNA, 47
descripción de hemoglobina normal y hemoglobinopatías, 45
factores que modifican la polimerización de la Hb S, 46
concentración de Hb S en el eritrocito, 46
desoxigenación, 46
estasis vascular, 46
herencia, 46
infecciones, 46
tratamiento, 47
evitar factores que desencadenan la crisis, 47
hidroxiurea, 47, 48
penicilina, 47
rasgo de células falciformes, 48
trasplante de médula ósea, 48

E

Edinburgh Medical and Surgical Journal, 77
Enfermedad crónica, anemia de la, 26-28
causa común en pacientes hospitalizados, 26
datos de laboratorio, 27
capacidad de fijación del hierro, 27
diferencia entre anemia de enfermedad crónica y deficiencia de hierro, 27, 27*c*
disminución en sideroblastos, 27
elevación de reactantes de fase aguda, 27
enfermedades más frecuentes relacionadas, 26, 26*c*
patogenia, 26-27
acortamiento de la vida media de glóbulos rojos, 27
disminución de producción de glóbulos rojos, 26
incapacidad para aumentar la eritropoyesis, 26
metabolismo anormal del hierro, 26
tratamiento, 27-28
complemento de hierro, 28
enfocarse a enfermedad subyacente, 27
eritropoyetina subcutánea, 27
individualizar nivel de hemoglobina, 27
transfusión de concentrados de eritrocitos, 27
Enfermedad hemolítica del recién nacido, 60-63
cuadro clínico, 61
feto, anemia, 61
hepatoesplenomegalia, 61
hipoalbuminemia grave, 61
kernícterus, 61
destrucción de eritrocitos fetales, 60
diagnóstico, 61-62
amniocentesis, 61
ecografía, 61
historial clínico completo, 61
prueba de Coombs indirecta, 61

Enfermedad hemolítica del recién nacido, diagnóstico (*cont.*)
prueba directa de antiglobulina humana, 62
fisiopatología, 60
grados de transfusión fetomaterna, 60
incompatibilidad en el sistema ABO, 61
individuos Rh negativos, 60
personas Rh positivas, definición, 60
sangrado fetomaterno, 60
sensibilización de la madre al antígeno paterno, 60
mecanismos, 60
incompatibilidad madre-hijo, 60
tratamiento, 62-63
determinar y corregir problemas relacionados, 63
exsanguinotransfusión, 62, 63
alternativas de uso, 63, 63*c*
indicaciones, 63
principios generales, 63
hiperbilirrubinemia, fototerapia, 62
IgG anti-D, 62
inmunoglobulina anti-Rh, 62
plasmaféresis, 62
transfusión sanguínea intrauterina, 62
Enfermedades por defectos de los factores plasmáticos, 172-179
coagulopatías adquiridas, 174-179
coagulación intravascular diseminada, 175-179, 176*c*, 177*f*
deficiencia de vitamina K, 174-175
otras anomalías, 175
alteraciones del número de plaquetas, 175
coagulopatía de consumo, 175
enfermedades hepáticas, 175
fibrinólisis aumentada, 175
coagulopatías congénitas, 172-174
hemofilia, 172-174
Esferocíticas congénitas, anemias hemolíticas, 9-11
anemia hemolítica autoinmune, 9
esferocitosis, 9
fragilidad osmótica, reticulocitos y esplenectomía, 10-11
defecto intracelular, 11
degeneración granulosa, 10
expresión *in vitro* de esferocitosis, 10
hemolisinas, 10
pacientes esplenectomizados, 10
reticulocitosis, 10
tipos de anemias hemolíticas, 10
primeros casos, 9-10
anemias por su mecanismo, 10
esplenomegalia, 10
familia con AH hereditaria, 10
hemoglobinuria paroxística al frío, 10
hemólisis intravascular aguda, 9
ictericia acolúrica familiar, 10
prueba de antiglobulina humana o de Coombs, 9, 11
experimentos, publicación de resultados, 11
síndromes criopáticos como fenómenos autoinmunes, 11
tipos de anticuerpos, 11
bloqueadores, 11
normales o completos, 11
Esferocitosis hereditaria, 37-40
cuadro clínico, 38
anormalidades óseas, 38
ataques hemolíticos con ictericia, 38
hiperbilirrubinemia, 38
infección por parvovirus humano B19, 38
presentación en la infancia temprana, 38
definición y características, 37
incidencia, 37
proteínas deficientes o disfuncionales, 37
trastorno hemolítico familiar, 37
diagnóstico diferencial, 37
evolución y tratamiento, 39-40
ecografía de abdomen superior, 39
esplenectomía, 39
indicación, 39
parcial, 40
riesgo de sepsis fulminante, 39
seguimiento una vez al año, 39
terapia con ácido fólico, 39
mecanismos de la hemólisis, 37
aspectos fisiopatológicos, 37
ankirina funcional o estructuralmente inestable, 37
citoesqueleto eritrocitario anormal, 37
requisito extrínseco, 37
pruebas de laboratorio para el diagnóstico, 38-39, 39*c*
concentración media de hemoglobina globular, 38
electroforesis en gel de poliacrilamida, 39
fijación de eosin-5-maleimida, 38
frotis de sangre periférica, 38
prueba de fragilidad osmótica, 38
Estado hipercoagulable, 181-186
clasificación, 181
aspectos clínicos sugerentes de trombofilia, 181, 181*c*
enfermedades relacionadas con trombofilia, 181, 181*c*
cuadro clínico, 181
deficiencia de antitrombina III, 181-182, 182*c*
deficiencias de las proteínas C y S de la coagulación, 183
factor II (protrombina) G20210A, 183
factor V de Leiden, 182-183
hiperhomocistinemia, 184-185
definición, 181
factores adquiridos, 185-186
anticuerpos antifosfolípidos, 185-186
deficiencia de antitrombina III, 185
hiperhomocistinemia, 186
resistencia a proteína C activada, 185
Evaluación del paciente con hemorragia anormal. *Véase* Hemorrágicos, síndromes

F

Factor V de Leiden, 182-183
trombomodulina, 182
Ferropénica, anemia, 22-25
causas más frecuentes, 22, 22*c*
cuadro clínico, 23
dolor epigástrico, 23
estomatitis, 23
fenómenos cognitivos, 23
glositis, 23
pica, trastorno de conducta alimentaria, 23
síndrome anémico, 23

diagnóstico, 23-24
biometría hemática, 24
hipocromía, 24
determinación de ferritina sérica, 24
prueba terapéutica con hierro, 24
diagnóstico diferencial, 24, 24*c*
diferentes orígenes, 22
elevada prevalencia, 22
metabolismo del hierro y factores fisiopatológicos, 22
absorción en el duodeno, 23
AF, última fase de la deficiencia de hierro, 23
función, adquisición y almacenamiento de hierro, 23
relacionado con producción de hemoglobina, 22
unión a proteína de transporte, 22
problema de salud pública, 22
tratamiento, 24-25
dosis terapéutica de hierro, 25
falta de incremento de porcentaje de reticulocitos, 25
mecanismos, 25
indicaciones para vía parenteral, 25
presentaciones de sulfato ferroso, 24
transfusión de concentrado globular, 25
una sola dosis diaria con el estómago vacío, 24-25
Fibrinólisis, alteraciones, 179-180
alteraciones hereditarias, 180
deficiencia de antiplasmina α_2, 180
alteraciones primarias, 179-180
fibrinólisis primaria, 179
cuadro clínico, 179
disminución de inhibidores de plasmina/plasminógeno, 179
pruebas de laboratorio, 179
tratamiento, 179
fibrinólisis secundaria, 180
terapia trombolítica, 179
activadores del plasminógeno, 179
Fibrinolítica, fase, 154-159
activación del plasminógeno, 155
mecanismos, 155
mecanismos de control de la coagulación, 155-157
antitrombina III, mecanismo de acción, 156, 156*f*
sistema de la proteína C-proteína S, 157, 157*f*
modelo celular de la coagulación, 157-159
fase de amplificación, 159, 159*f*
fase de inicio, 157, 158*f*
fase de propagación, 157, 158*f*
modificación de la molécula de fibrinógeno, 155
plasmina, 154
principal función, 154
productos de degradación de fibrinógeno-fibrina, 155, 156*f*
sistema fibrinolítico, 155, 155*f*
Fisher-Evans, síndrome de, 12
Folatos, anemia por deficiencia de, 8-9
deficiencia de folatos, 8
estudios para cuantificación de folatos, 9
prueba de supresión de la desoxiuridina, 9
relación con trastornos de la síntesis de hemoglobina, 8
uso profiláctico del ácido fólico, 9
Lucy Willis y anemia del embarazo en India, 8
adición de levadura en dieta deficiente, 8
anemia megalocítica hipercrómica, 8
síntesis del ácido fólico, 8
sinopsis de la deficiencia de folatos, 9
antineoplásicos, mecanismo de acción, 9
complicaciones del embarazo, 9
defectos del tubo neural en el feto, 9
hiperhomocistinemia, 9
hipometilación del DNA, 9
síntesis del ácido fólico y la cobalamina, 8
anillo de pteridina, ácidos paraaminobenzoico y glutámico, 8
eficacia en anemias megaloblásticas, 8
Formulación clínica para uso clínico de los linfomas no Hodgkin, 113
Frotis de sangre periférica, 287-293
acantocito, 290
anillo de Cabot, 291
anisocitosis, 289
autoaglutinación de eritrocitos, 291
basófilo, 288
célula plasmática, 293
células en diana, 290
cuerpos
de Heinz, 291
de Howell-Jolly, 290-291
de Pappenheimer y siderocitos, 291
dacriocitos, 290
drepanocitos, 290
eliptocito, 290
eosinófilo, 288
equinocitos, 290
eritroblasto, 292-293
eritrocito normal, 287
esferocito, 289
esquistocito, 290
estomatocito, 290
granulación tóxica, 291
hipocromía, 289
linfoblastos, 291-292
subtipos, 292
linfocito, 288
atípico, 291
macrocito ovalado, 289
macrocitosis, 289
microcitosis, 289
microorganismos identificados en sangre periférica, 293
candidosis, 293
filariosis, 293
histoplasmosis, 293
leishmaniosis, 293
paludismo, 293
toxoplasmosis, 293
tripanosomiosis, 293
mieloblastos, 292
subtipos, 292
monocitos, 288
neutrófilo, 288
polisegmentado, 291
núcleo desnudo, 291
partes en el frotis de sangre periférica, 287, 287*f*

Frotis de sangre periférica (*cont.*)
plaquetas, 288
gigantes, 289
poiquilocitosis y anisocitosis, 290
policromasia, 289
punteado basófilo, 290
reticulocitos, 289
Rouleaux o eritrocitos en pila de monedas, 291
técnica para extensión del frotis, 287, 287*f*
tinción de Kleihauer-Betke, 291
Fundamentos de biología molecular en hematología, 270-273
análisis de secuencias, 270
análisis de restricción, 271
electroforesis, 271
hibridación, 271, 297*f*
complementariedad de bases nitrogenadas del DNA, 271, 296*f*
hibridación *in situ* fluorescente, 271
tipos de sondas, 271
técnicas de amplificación, 271-272
cuantificación de ácidos nucleicos, 272
detección de mutaciones por PCR, 272, 299*f*
reacción en cadena de la polimerasa, 272, 297*f*, 298*f*
técnicas opcionales, NASBA, 273
conceptos generales de biología molecular, 270
análisis de las secuencias de ácidos nucleicos, 270
técnicas fundamentales en la biología molecular, 270
reacción en cadena de la polimerasa, 270

G

Granulocítica crónica, leucemia, 98-101
citogenética, 99
anormalidades citogenéticas adicionales, 99
CrPh silencioso, 99
gen *BCR/ABL*, 99
mosaico para el cromosoma Ph, 99
cuadro clínico, 98
astenia, 98
diaforesis nocturna, 98
datos de laboratorio, 98
alteración bioquímica típica, 98
crisis blástica, 99
predominio de mielocitos, 98
recuento de leucocitos variable, 98
diagnóstico diferencial, 99
etiopatogenia, 98
cromosoma Filadelfia, 98
enfermedad mieloproliferativa clonal, 98
incidencia, 98
evolución y pronóstico, 99-100
clasificación pronóstica, 99
margen de mortalidad, 99
trasplante alogénico de médula ósea, 99
crisis blástica, 99
criterios de remisión, 100, 100*c*
fase acelerada, 99
tratamiento, 100-101
busulfán, 100
fase blástica, 101
citarabina, 101
vincristina y prednisona, 101
hidroxiurea, 100
interferón α, 100
nuevos medicamentos, 101
trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 100
Grupos sanguíneos, 203-205
diferentes determinantes antigénicos, 203
otros grupos sanguíneos, 205
sistemas Kell, 205
sistema ABO, 203-204
anticuerpos, 204
clase IgM, 204
incompatibilidad ABO, 204
coagulación intravascular diseminada, 204
reacción hemolítica intravascular aguda, 204
isoinmunización ABO, 204
teoría del medio, 204
antígenos A y B, oligosacáridos complejos, 203
azúcar inmunodominante A o B, 203
estructura química, 204, 204*f*
fenotipo Bombay, 204
fenotipo del grupo sanguíneo O, 203
gen O, no funcional, 203
glucosiltransferasas, 203
sistema Rh, 204
anticuerpos, 205
anti-D, estímulo inmune, 204
clase IgG, 205
antígeno D, 204
antígenos principales, 205
D parcial, 205
descubrimiento en monos Rhesus, 204
eritrocitos D débiles, 205
inmunoprofilaxis de sensibilización al antígeno D, 205
cuantificación de la hemorragia transplacentaria, 205
localización de antígenos en membrana de eritrocitos, 204
síndrome Rh null, 205
Guías para transfusión de productos sanguíneos, 222-226. *Véase también* Aspectos prácticos de transfusión de sangre y sus fracciones
concentrados de plaquetas y plaquetas obtenidas por plaquetoféresis, 222-223
contraindicaciones, 223
indicaciones de transfusión, 222
empleo profiláctico, 223
sangrado activo por trombocitopenia, 222
recomendaciones en profilaxis quirúrgica, 223
generalidades de la transfusión sanguínea, 222
práctica moderna de la medicina de transfusión, 222
sangre total, 222
pérdidas graves para reponer eritrocitos, 222
pacientes pediátricos, 224-226
concentrados eritrocitarios, 224
anemia aplásica, 224
hemoglobinopatías, 224
indicaciones de transfusión, 224
insuficiencia hepática, 225
transfusión en recién nacidos, 224

indicaciones, 224
valores transfusionales, 224
transfusión intrauterina, 224
indicaciones, 224
trasplante de células hematoprogenitoras, 224
indicaciones de transfusión, 224
plaquetas, 225
transfusión en recién nacidos, 225
indicaciones de transfusión, 225
valores de plaquetas, 225
transfusión intrauterina, 225
indicaciones de transfusión, 225
plasma fresco congelado y crioprecipitado, 225-226
contraindicaciones, 225
hipovolemia, 225
INR prolongado en ausencia de sangrado, 226
policitemia vera, 225
indicaciones, 226
deficiencia de factores de la coagulación, 225
enfermedad hemorrágica del recién nacido, 225
paquete globular o concentrado eritrocitario, 222
contraindicaciones, 222
indicaciones de transfusión, 222
incremento de capacidad transportadora de oxígeno, 222
perioperatorio, 222
plasma fresco congelado y crioprecipitado, 223-224
contraindicaciones, 223
hipovolemia, 223
indicaciones, 223
coagulación intravascular diseminada, 223
deficiencia de factor individual de la coagulación, 223
hipofibrinogenemia, 223
transfusión masiva, 223-224
indicaciones, 223-224

H

Hematopoyesis, 1-4
maduración de las células de la médula ósea, 4
célula madre mieloide, 4
autorrenovación, 4
células progenitoras pluripotenciales, 4
secuencia de maduración de las líneas celulares, 4, 4*c*
origen y desarrollo en el ser humano, 1-3
anemia fisiológica del lactante, 3
celularidad de médula ósea en la infancia, 3
células
eritroides nucleadas, 42
hematopoyéticas pluripotenciales, 1
hematopoyéticas progenitoras, 2
presentadoras de antígenos, 1
eritroblastos en el saco de Yolk, 1, 1*f*
formación del mesodermo, 1*f*, 2
hematocitoblastos, 2, 2*f*
hepatoesplenomegalia, 3
hígado, principal órgano hematopoyético, 2
leucocitosis, 3
mesonefros aortogonadal, 2, 2*f*
nutrientes esenciales para la hematopoyesis, 3
periodo mieloide de la hematopoyesis, 2
periodos de la hematopoyesis, 1
producción de hemoglobina fetal, 2
sistema definitivo, 1
sistema embriónico, 1
tejido conectivo embrionario, 1
variedad de genes, expresión, 3
regulación de la hematopoyesis, 3
factores estimulantes de colonias de granulocitos, 3
mediadores proteicos, 3, 3*c*
proteína estimuladora, 3
Hemocromatosis, 70-73
alteración del metabolismo del hierro, 70
estudio en los familiares, 72
estudios de biología molecular, 72
historial clínico completo y exploración física, 72
frecuencia en México, 70
herencia, 70-71
carácter autosómico recesivo, 70
frecuencias alélicas, 71
heterocigotos compuestos, 71
inactivación de la transferrina, 70, 70*f*
mutaciones en el gen HFE, 70
relación entre HH y mutación C282Y, 70
relación varón:mujer, 70
pronóstico, 72
riesgo de carcinoma hepatocelular, 73
sospecha de hemocromatosis hereditaria, 71-72
biopsia hepática con tinciones histoquímicas para hierro, 72
estrategia para el diagnóstico, 71, 71*f*
identificación de mutaciones H63D y C282Y del gen HFE, 72
incrementos de concentraciones de ferritina sérica, 71
regla de las tres "A", 71
saturación de transferrina sérica mayor de 60%, 71
tratamiento, 72
quelantes de hierro, 72
sangrías, 72
vigilancia, 72
Hemoféresis, 237-240
complicaciones, 240
hipocalcemia, 240
mialgias, 240
tasa de mortalidad, 240
trombosis, 240
definición, 237
procesadores celulares, 237
separación de sangre total, 237
indicaciones para eritrocitoféresis, 238
casos graves de drepanocitosis, 238
ventajas, 238
menor riesgo de infecciones por transfusión, 238
indicaciones para leucoféresis, 240
leucemia granulocítica crónica, 240
indicaciones para plaquetoféresis, 238
individuos inmunosuprimidos, 238
indicaciones para plasmaféresis, 238-240, 239*c*
lupus eritematoso diseminado, 239
macroglobulinemia de Waldenström, 238
miastenia grave, 238
púrpura trombocitopénica trombótica, 239
síndrome de desequilibrio, 239

Hemoféresis (*cont.*)
indicaciones para plasmaféresis (*cont.*)
síndrome de Guillain-Barré, 238
indicaciones para recolección de células progenitoras de la sangre periférica, 240
principales tipos de procesadores celulares, 237-238
aféresis de flujo continuo, 237
programación de microprocesador, 237
aféresis de flujo discontinuo, 237
extracción de un solo brazo, 237
separación en orden descendente de densidad, 237
procedimientos a realizar en procesadores celulares, 238
Hemofilia, 172-174
cuadro clínico, 172-173
anemia secundaria, 172
inexistencia de hemorragias espontáneas, 172
localización de la hemorragia, 173
datos de laboratorio, 173
recuento de plaquetas y morfología plaquetaria normales, 173
tiempo de sangrado normal, 173
definición, herencia recesiva ligada al cromosoma X, 172
pronóstico, 173
tratamiento, 173-174
efecto esperado, 173
procoagulantes, 174
semivida del factor administrado, 173
tipo de hemofilia, 173
Hemoglobinuria paroxística al frío, 57-58
aspectos causales y patogénicos, 57
anticuerpo de Donath-Landsteiner, 57
datos de laboratorio, 57
hemólisis intravenosa aguda, 57
reticulocitosis, 58
diagnóstico diferencial, 57
tratamiento, 58
transfusión de sangre, 58
Hemoglobinuria paroxística nocturna, 64-69
aspectos epidemiológicos, 64
frecuencia en la población mexicana, 64
clasificación, 68, 68*c*
consideraciones fisiopatológicas, 65
deficiencia de la expresión de proteínas de membrana, 65
factor acelerador de la degradación, 65
inhibidor de lisis reactiva de la membrana, 65
sensibilidad a lisis mediada por complemento, 65
desplazamientos poblacionales, 65
fenotipos diferentes de eritrocitos HPN, 65
cuadro clínico, 65, 65*c*-66*c*
anemia hemolítica, 66
factores de intensidad, 66
astenia, 65
crisis de hemólisis intravascular, 65
dolor subesternal, 65
exploración física, 66
hemoglobinuria, 66
trombosis, 66
diagnóstico, 67
pruebas serológicas, 67
citofluorometría, 67
prueba de Ham, 67
prueba de la sacarosa, 67
diagnóstico diferencial, 67
anemia diseritropoyética congénita tipo II, 67
signos de hemólisis intravascular, 67
trombosis venosas recurrentes, 67
historia y definición, 64
alteración clonal adquirida de la célula madre, 64
mutación en células pluripotenciales hematopoyéticas, 64
mutación somática en el gen PIG-A, 64, 64*f*
pronóstico, 69
casos de remisión espontánea, 69
supervivencia media, 69
tratamiento, 67-69
andrógenos, 68-69
corrección de la anemia, 67
eculizumab, 68, 68*c*
glucocorticoides, mecanismo de acción, 67
transfusiones con concentrado globular, 68
dextrán de alto peso molecular, 69
esplenectomía, 69
globulina antitimocito, 69
normalización de las citopenias, 69
modificación de la hematopoyesis, 68
métodos, 68
prevención y tratamiento de la trombosis, 68
derivados de la warfarina, 68
heparina, 68
trasplante alogénico de células hematopoyéticas, 69
vinculación con otras enfermedades hematológicas, 66
anemia anaplásica, 66, 67*f*
complicación hematopoyética clonal tardía, 66
prueba de Ham positiva, 67
Hemorrágicos, síndromes, 160-164
clasificación clínica de padecimientos hemorrágicos, 160
cuadro clínico, 161
antecedentes familiares, 161
antecedentes personales, 161
enfermedad actual, 161
manifestaciones de tipo hemorrágico, 161, 161*c*
hábitos de vida, 161
definición del síndrome hemorrágico, 160
hemorragia espontánea, 160
estudios de laboratorio, 162-164
pruebas de tamizaje o detección, 162
cuantificación del fibrinógeno, 163
recuento de plaquetas, 162
causas de trombocitopenia, 162, 162*c*
tiempo de protrombina, 162-163
tiempo de tromboplastina parcial activado, 163, 163*c*
pruebas especiales, 163-164
coagulación, 164
cuantificación del factor XIII, 164
función plaquetaria, 163
tiempo de sangrado, 164
exámenes complementarios, 162
arteriografía, 162
resonancia magnética nuclear, 162
exploración física, 161-164
exploración de mucosas, 162

bulas hemorrágicas, 162
exploración de piel, 161
búsqueda de petequias, 162
huellas de rascado, 162
localización de hematomas, 162
cuello, 162
miorragia, 162
piso de la boca, 162
fisiopatología, 160
síndrome mixto, 161
síndrome trombocitopénico-trombocitopático, 160
síndrome vasculopático, 161
Henoch-Schönlein, enfermedad de, 166-167
cuadro clínico, 166
afectación del tubo digestivo, 166
alteración del riñón, 166
artritis migratoria, 166
exantema de tipo petequial, 166
curso benigno de la enfermedad, 167
diagnóstico, 166
lesiones purpúricas diseminadas por el cuerpo, 166
origen idiopático, 166
tratamiento, 166
prednisona, 166
Hereditaria, púrpura trombocitopénica trombótica, 196
presentación en el periodo neonatal, 196
Hierro, anemia por deficiencia de, 5-7
aclorhidria y otros síndromes de deficiencia de hierro, 6
anemia simple primaria, 6
anormalidades en mucosas bucal, esofágica y gástrica, 6
características causales, 6
diátesis asténica, 6
descripción de la enteropatía, 6
consumo regular de alimentos deficientes en hierro, 5
contribución de Helen Mackay y anemias pediátricas, 6-7
cambios de hemoglobina en infancia temprana, 6
hierro a niños que no reciben leche materna, 7
necesidad de dieta con hierro, 7
entidades clínicas de interés histórico, 5-7
anemia hipocrómica en mujeres adolescentes, 6
desnutrición proteínica y deficiencia de hierro, 6
uso de hierro como tratamiento, 6
agua de la región de Spa, 6
estudio de morfología de la sangre periférica, 5
frecuencia en estratos pobres de la sociedad, 5
hierro en la síntesis de hemoglobina, 5
hiperostosis porótica, 5
Hiperhomocistinemia, 184-185, 186
efectos tóxicos de la homocisteína, 184, 185*c*
metabolito intermediario del metabolismo de la metionina, 184
Historia de la hematología I, 4-12
anemia por deficiencia
de folatos, 8-9
de hierro, 5-7
anemias hemolíticas
esferocíticas congénitas, 9-11
inmunes, 11-12
anemias megaloblásticas, 7-8
Hodgkin, linfoma de, 118-121
anatomía patológica y clasificación, 118
alteraciones de la estructura ganglionar, 119
clasificación de Rye, 118, 119*f*
predominio linfocitario nodular, 119*f*
variedades histológicas, 119
factores de buen y mal pronóstico, 119, 119*c*
función inadecuada del sistema inmune, 119
origen de la célula de Reed-Sternberg, 119
cuadro clínico y diagnóstico, 119-120
adenomegalia, 119
biopsia de médula ósea, 120
biopsia del tejido afectado, 120
clasificación de la etapa clínica, 120, 120*c*
crecimiento de ganglios linfáticos, 119
estudios de gabinete, 120
fiebre, 119
gammagrama con galio, 120
pérdida de peso corporal, 119
prurito, 120
datos epidemiológicos y etiología, 118
incidencia bimodal, 118
origen infeccioso viral, 118
relación con buen estado socioeconómico, 118
definición, 118
célula de Reed-Sternberg, 118
trastorno monoclonal maligno del linfocito B, 118
pronóstico, 121
sobrevida global, 121
situaciones especiales, 121
mayor incidencia en pacientes infectados por VIH, 121
tratamiento, 120
gemcitabina combinada con cisplatino y dexametasona, 121
quimioterapia combinada, 120
combinación MOPP-ABVD, 121
esquema ABVD, 121, 121*c*
radioterapia regional o localizada, 120
supervivencia, 120
trasplante alogénico, 121
trasplante de células hematopoyéticas, 121

I

Idiopática, púrpura trombocitopénica, 168-169. *Véase también* Púrpura trombocitopénica inmune
aparición aguda, 168
causas, 168
enfermedad autoinmune, 168
forma asintomática, 168
hallazgos de laboratorio, 169
tratamiento, 169
corticoesteroides, 169
danazol, 169
esplenectomía, 169
Inmune, sistema, 262-266
bazo, filtro de sangre, 262
células presentadoras de antígeno, 262
linfocitos B y T, 262
moléculas de clase I, proteínas codificadas por genes, 262

Inmune, sistema (*cont.*)
respuesta inmune adquirida o adaptativa, 263
específica, 263
inducible, 263
respuesta inmune humoral, 263
anticuerpos producidos por linfocitos T, 263
células plasmáticas, 263
inmunoglobulinas, 264
características, 266, 266*c*
electroforesis de suero, 264, 264*f*
estructura general de inmunoglobulinas G, 264, 265*f*
estructura y propiedades, 264, 264*c*
propiedades biológicas, 265-266
región constante de cadenas ligera y pesada, 265
respuesta contra antígenos independientes del timo, 263
respuesta inmune innata, 263
barreras celulares, 263
barreras químicas, 263
componentes físicos, 263
timo, respuesta inmune, 262
Inmunes, anemias hemolíticas, 11-12
mecanismo y fisiopatología, 11
anticuerpo libre en suero, 12
autocrioaglutininas, 11
característica térmica de los anticuerpos, 11
especificidad de autoanticuerpos, 12
excesiva destrucción de eritrocitos, 11
factores genéticos, 12
fármacos vinculados con AHAI, 11
fenómeno de prozona, 12
hemolisinas en suero, 12
inmunopancitopenia, 12
principales hallazgos en la sangre, 12
autoaglutinación, 12
eritrofagocitosis, 12
síndrome de Fisher-Evans, 12

L

Leucemias, 74-79
antecedentes, 74
células malignas de un individuo con leucemia, 74
glóbulos blancos del pus, 74
hacia un tratamiento de la leucemia, 75-76
alquilantes, 76
estudio de la epidemiología, 75
exsanguinotransfusión, 76
medidas de mantenimiento y paliativas, 75
mostazas nitrogenadas, 76
rayos X, 75
técnica de aspiración de médula ósea, 75
terapia con antifólicos, 76
transfusión sanguínea, 75
utilidad de los esteroides, 76
historia de la leucemia granulocítica crónica, 76-77
búsqueda de un tratamiento, 77
citotóxicos, busulfán, 77
esplenectomía, 77
inhibidor de señales de transducción, imatinib, 77
interferón α, 77
radioterapia dirigida al bazo, 77
solución de Fowler, 77
cromosoma Filadelfia y sus productos, 76-77
origen unicelular de las neoplasias, 77
translocación hacia el cromosoma 9, 77
descubridores y hallazgos, 76
desarrollo de la leucoféresis, 76
primera serie de pacientes, 76
proceso patológico autónomo progresivo, 76
recuento diferencial característico de la LGC, 76
transformación linfoblástica de la LGC, 76
trasplante de médula ósea en LGC, 77
historia de la leucemia linfocítica crónica, 77-79
avances en un nuevo siglo, 78
estudio del inmunofenotipo de la célula en la LLC, 78
radioterapia, 78
tipos de linfocitos, definición, 78
uso del clorambucilo, 78
inicio del viaje, 77
clasificación de las leucemias, 78
crecimiento del bazo, hígado y ganglios linfáticos, 77
hiperplasia pioide, 78
leucemia, 78
leucocitemia, 78
progreso clínico en la era moderna, 78
complicaciones de la enfermedad, 79
diagnóstico diferencial, 79
factores en la consideración del pronóstico, 78
sistemas de clasificación, 78
transformación a linfoma maligno, 79
variedades de la LLC, 79
nomenclatura y tinciones, 74
cambios en la médula ósea en la leucemia, 75
clasificación de las leucemias, 75
identificación de la plaqueta, 75
leucemia, 74
de la infancia, 74
leucocitemia, 74
método de tinción triácida, 75
nueva época de la hematología, 75
primera serie de pacientes con leucemia, 75
sangre blanca, 74
tipos de leucemia, 75
esplénica, 75
linfática, 75
Linfoblástica aguda, leucemia, 80-85
adulto, 84-85
clasificación inmunológica, 85
cuadro clínico, 85
diagnóstico molecular, 85
edad de inicio del adulto, 84
presentación subaguda, 84
pronóstico, tasa alta de recaída, 85
tratamiento, 85
etapas, 85
otros fármacos de utilidad, 85
anatomía patológica y causas, 81
antineoplásicos alquilantes, 82
citomorfología, 82
infiltración en bazo, ganglios e hígado, 82

médula ósea, órgano afectado, 81
tendencia familiar, 82
tinción de la mieloperoxidasa, 82
clasificación y biología, 81
tipos o subgrupos, 81
variantes morfológicas definidas, 81
cuadro clínico, 82
dolor óseo o articular, 82
esplenomegalia, 82
fatiga o debilidad, 82
hemorragia, 82
infección, 82
definición e incidencia, 80
familias de leucemia aguda, 80
hematooncología pediátrica, 80
predominio en varones de variedad linfoblástica, 80
diagnóstico, 82
biometría hemática, 82
clasificación con marcadores citoquímicos, 82
conjunción de los datos clínicos, 83
diagnóstico diferencial, 82
factores de riesgo, 80, 81*c*
genética molecular, 81
alteraciones en la genética molecular, 81
aumento ilimitado del potencial de autorrenovación, 81
factores de transcripción quiméricos, 81
gen de la proteína de leucemia de linaje mixto, 81
translocación 9;22, 81
translocaciones y reordenamientos genéticos, 81
tratamiento, 83
concepto de "tratamiento total", 83
etapas, 83-84, 84*c*
quimioterapia combinada, 83
radioterapia, 83
Linfocítica crónica, leucemia, 92-96
causas, 92
exposición ocupacional, 92
clasificación por etapas y pronóstico, 94
clasificación de Binet, 94
áreas nodales, 94
datos de buen pronóstico, 95
sistema de Rai modificado, 94
criterios diagnósticos, 94
infiltración de la médula ósea, 94
morfología típica, 84
recuento absoluto de linfocitos, 94
cuadro clínico, 93
adenopatías, 93
complicaciones en la leucemia linfocítica crónica, 93, 93*c*
esplenomegalia, 93
infecciones bacterianas, 93
datos de laboratorio, 93
hipogammaglobulinemia, 93
infiltración por linfocitos, 93
linfocitosis monoclonal persistente, 93
definición y datos epidemiológicos, 92
predominio en género masculino, 92
proliferación y acumulación de linfocitos, 92
diagnóstico diferencial, 94
leucemia de células pilosas, 94
síndrome de Sèzary, 94
fisiopatología e inmunofenotipo, 92-93
mutación en la cadena pesada de inmunoglobulina, 92
sobreexpresión de proteínas antiapoptósicas, 92
sobreexpresión del antígeno CD38, 93
genética molecular, 93
aneuploidías y deleciones, 93
sobreexpresión del protooncogén BCL 2, 93
trisomía 12, 93
tratamiento, 95, 97
clorambucilo oral, 95
criterios de respuesta, 95-96
fludarabina combinada con ciclofosfamida, 95
indicación para tratamiento citotóxico, 95
indicaciones terapéuticas, 96, 97*c*
radioterapia, 95
trasplante alogénico de células hematopoyéticas, 95
Linfomas, 111-114
definición posterior de la enfermedad de Hodgkin, 111
características distintivas de una neoplasia maligna, 112
histopatología definitiva de la EH, 111
linfangiografía de las extremidades inferiores, 112
origen, naturaleza y patogenia de la EH, 112
Thomas Hodgkin y descripción original del linfoma, 111
enfermedad lardácea, 111
primer artículo sobre utilidad del bazo, 111
tratamiento de EH como un modelo de oncología, 112
concepto de radiación segmentaria, 112
desarrollo de la quimioterapia, 112
alcaloides de la vinca, vincristina, 112
esquema MOMP, 112
MOMP y ABVD alternados, 113
programa ABVD, 112
radioterapia de campo ampliado, 112

M

Macroglobulinemia de Waldenström, 135-138
criterios para el diagnóstico, 136, 136*c*
cuadro clínico, 135
debilidad, 135
hemorragia en mucosas y articulaciones, 136
hepatomegalia, 136
hiperviscosidad, 136
síndrome de Bing-Neel, 136
tipos de síntomas, 135
trombocitopenia, 136
datos de laboratorio, 136
anemia normocítica normocrómica, 136
cariotipo normal, 136
crioglobulinas, 136
hipocelularidad, 136
proteinuria de Bence Jones, 137
datos epidemiológicos, 135
edad media al diagnóstico, 135
factores de riesgo relacionados, 135
frecuencia en raza caucásica, 135
definición, 135
infiltrado linfoplasmocitario de la médula ósea, 135
linfoma linfoplasmocítico, 135

Macroglobulinemia de Waldenström (*cont.*)
diagnóstico diferencial, 136
linfoma de la célula del manto, 136
mieloma múltiple, 136
etiopatogenia, 135
anormalidades citogenéticas, 135
concentraciones elevadas de interleucina 6, 135
exposición a radiaciones ionizantes, 135
pronóstico, 138
mala evolución, 138
tratamiento, 137-138
anticuerpo monoclonal rituximab, 137
consenso para clasificación y tratamiento, 137, 137*c*
criterios de respuesta al tratamiento, 137, 138*c*
trasplante de progenitores hematopoyéticos, 137
Malignos o no Hodgkin, linfomas, 113-114
antecedentes, 113
división de las leucemias, 113
oncología médica, 113
etapas de los linfomas no Hodgkin, 114
introducción del Índice Pronóstico Internacional, 114
sistema de cuatro partes, 114
evolución de los tratamientos, 114
alteraciones citogenéticas, 114
desarrollo de la quimioterapia, 114
esquema CHOP en los LNH, 114
esquema MOPP, 114
radioterapia en manto y en Y invertida, 114
régimen ABVD, 114
relación del virus de Epstein-Barr, 114
inicio de la clasificación de los linfomas, 113
criterios clinicopatológicos, 113
descripción de Burkitt, 113
leucemia/linfoma de células T del adulto, 113
reordenamientos genéticos de la célula B, 114
sistema de clasificación de Kiel, 113
Megaloblástica, anemia, 29-31
causas de anemia por deficiencia de vitamina B_{12}, 30
cuadro clínico, 30
alteraciones neurológicas combinadas, 30
bazo moderadamente crecido, 30
degeneración combinada grave de médula ósea, 30
glositis, 30
síntomas generales, 30
definición, 29
deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico, 29
eritropoyesis ineficaz, 29
diagnóstico, 30-31
endoscopia gástrica, 31
estudio de la médula ósea, 30
frotis de sangre periférica, 30
historia clínica, 30
macrocitosis, 31
oval con un volumen globular medio, 30
prueba de Schilling con radioisótopos, 30
metabolismo de vitamina B_{12} y ácido fólico, 29
absorción o utilización, 29
factor intrínseco, 29
fármacos referidos con mayor frecuencia, 30
folatos, 29
poliglutamatos, 29
principales causas de deficiencia de ácido fólico, 29-30
síndrome de malabsorción, 30
tratamiento, 31
administración intramuscular de vitamina B_{12}, 31
alimentación equilibrada, 31
concentrado globular, 31
Mieloblástica aguda, leucemia, 87-90
clasificación FAB y biología, 87
eritroleucemia, 87, 88
leucemia monoblástica, 88
leucemia promielocítica, 87
MO mieloblástica muy indiferenciada, 87
cuadro clínico, 88
fenómenos hemorrágicos, 88
síndrome anémico, 88
definición e incidencia, 87
enfermedad heterogénea, 87
mediana de edad al diagnóstico, 87
tasa de mortalidad, 87
diagnóstico, 88
aspirado de médula ósea, 89
biometría hemática, 88
blastos con glanulación citoplásmica, 88
citofluorometría, 89
tinción citoquímica de mieloperoxidasa, 89
diagnóstico diferencial, 89
genética molecular, 88
alteraciones citogenéticas, 88
alteraciones cromosómicas, 88
translocaciones, 88
niños, 90
genética molecular, 90
célula autorrenovable iniciadora de leucemia, 90
síndromes de Klinefelter y Turner, 90
trisomía 21 o síndrome de Down, 90
tratamiento, 90
quimioterapia, esquema "7-3", 90
pronóstico, 89
mayor número de remisiones, 89
tasa de curación, 90
tratamiento, 89
antibióticos profilácticos, quinolonas, 89
quimioterapia combinada, 89
transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos, 89
Mielodisplásicos, síndromes, 107-110
clasificación de la mielodisplasia, 108
definición, 108
alteraciones de la médula ósea, 108
estados preleucémicos, 108
diagnóstico, 109
eritrocitos en forma de lágrima, 109
examen de frotis de sangre periférica, 109
pancitopenia moderada, 109
diagnóstico diferencial, 109
anemia aplásica, 109
etiología y cuadro clínico, 108
citopenias, 108
dismorfogénesis de estirpes celulares, 108
factores que producen anemia, 108

predominio en adultos de ambos géneros, 108
signos y síntomas de presentación, 108
pronóstico, 110
tratamiento, 109-110
andrógenos, oximetolona, 110
Índice Pronóstico Internacional, 109
categorías de riesgo, 109
inmunodepresores, 110
medidas de mantenimiento, 110
quimioterapia, citarabina, 110
trasplante de progenitores hematopoyéticos, 110
tratamientos solos o en combinación, 109, 109*c*
Mielofibrosis, 106-107
cuadro clínico, 106
anemia, 106
estado hipermetabólico, 106
datos de laboratorio, 106
análisis citogenético, 107
cuadro leucoeritroblástico, 106
datos epidemiológicos, 106
afección a personas de edad avanzada, 106
incidencia, 106
definición, 106
diagnóstico, 107
fibrosis de la médula ósea, 107
diagnóstico diferencial, 107
etiopatogenia, 106
proliferación fibroblástica intramedular, 106
tratamiento, 107
agentes quimioterapéuticos, 107
mediana de supervivencia, 107
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 107
uso de transfusiones, 107
Mieloma múltiple, 129-134
alteración de la hematopoyesis, 129
clasificación de las gammapatías monoclonales, 129, 130*c*
diagnóstico, 131
criterios diagnósticos, 131, 131*c*
sistema de clasificación por etapas, 131, 131*c*
diagnóstico diferencial, 131
artritis reumatoide, 131
carcinomas, 131
electroforesis de proteínas séricas, 131, 131*f*
insuficiencia hepática, 131
epidemiología y hallazgos clínicos, 130-131
amiloidosis relacionada con mieloma, 131
anemia normocítica normocrómica, 130
causas de daño renal, 130
fracturas anormales o patológicas, 130
incidencia, 130
lesiones líticas, 130, 130*f*
mediana de edad en México, 130
neuropatía periférica, 130
principales sitios de infección, 130
síndrome de hiperviscosidad, 130
factores pronósticos, 132
etapa de Durie y Salmon, 132
sistema de clasificación pronóstica de la Clínica Mayo, 132
fisiopatología, 129
gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), 129
criterios diagnósticos, 129-130
neoplasia de células plasmáticas, 129
proteína o componente M, 129
tratamiento, 132-134
bifosfonatos, 133
bortezomib, 132
primer inhibidor de proteasoma, 132
combinación de melfalán y prednisona, 132
denosumab, 133
infusión de linfocitos del donador original y efecto de injerto contra mieloma, 133
lenalidomida, 133
combinada con dexametasona, 133
talidomida, 132
mecanismos de acción, 132
tasa de respuesta, 132
trasplante alogénico de células hematoprogenitoras, 133
trasplante autólogo de células hematopoyéticas, 133
Mieloma múltiple, historia, 114-116
contribuciones al diagnóstico y tratamiento, 116
alquilante melfalán y prednisona, 116
aparato de electroforesis de Tiselius, 116
gammapatía monoclonal, 116
pico monoclonal o componente M, 116
uretano, 116
definición histórica de los términos y conceptos, 115
célula plasmática, 116
crioglobulinemia, 116
hiperproteinemia, 116
proteinuria de Bence Jones, 116
serie de casos de mieloma, 115
inicio del viaje, 114
atrofia por albuminuria, 115
célula plasmática, 115
lesiones osteolíticas, 115
proteinuria de Bence Jones, 115
Mieloproliferativas, neoplasias. *Véanse* Policitemia vera; Trombocitosis esencial y Mielofibrosis

N

No Hodgkin, linfomas, 123-127
aspectos patológicos, 125
grados de malignidad, 124*c*,125
tipos histológicos, 125, 125*c*
clasificación, 123-125, 123*c*
aspecto histopatológico del ganglio, 123
características clínicas, 123
clasificación REAL, 124, 124*c*
agresividad clínica, 125
equivalente celular normal, 125
genotipo, 124
inmunofenotipo, 124
morfología o histología, 124
OMS, 125
variedad histológica más frecuente, 124
cuadro clínico y evolución, 125-126
adenomegalia asintomática, 125

No Hodgkin, linfomas (*cont.*)
enfermedad diseminada, médula ósea, 126
etapas del linfoma no Hodgkin, 126, 126*c*
linfoma primario de cerebro, 126
síntomas B en enfermedad avanzada, 126
definición y datos epidemiológicos, 123
edad promedio de presentación, 123
factores predisponentes, 123
incremento en incidencia mundial, 123
estudios de laboratorio y gabinete, 126
pruebas de función hepática, 126
TAC de tórax y abdomen, 126
Índice Pronóstico Internacional de factores de riesgo, 126, 126*c*
pronóstico, 126
tratamiento, 127
anticuerpos monoclonales, 127
quimioterapia, 127
clorambucilo, 127
esquema CHOP, 127, 127*c*
radioterapia, 127
trasplante autólogo, 127
trasplante de médula ósea, 127

P

Plaquetaria, función, 144-149
concepto, 144
arterias, 144
coágulo, 144
hemostasia, 144
fase celular, 144
fase plasmática, 144
mecanismos, 145
sistema vascular, 144
trombosis, 144
venas, 144
fase plaquetaria, 146-149
adhesión plaquetaria, 148
cambio de forma, 148, 148*f*
mecanismos, 148
reacción de liberación, 148, 149*f*
agregación plaquetaria, 148-149
formación del trombo plaquetario, 149
papel de la plaqueta en la hemostasia, 149
proceso, fases, 149
reacciones plaquetarias fundamentales, 148
estructura plaquetaria, 146, 146*f*
capa externa de la plaqueta, 146
glucoproteína Ib, funciones, 146
membrana celular, 146
zona de organelos, 147
zona gel-sol, 147, 147*f*
fisiología plaquetaria, 147
formación de trombo plaquetario, 147, 148*f*
trombopoyetina, 147
formación de la fibrina, 149
fase vascular, 145-146
cámaras cardiacas, 145
capa muscular, 145
endotelio vascular, 145
funciones, 145
membrana basal, 145
microcirculación, 145
sistema arterial, 145
sistema venoso, 145
vasoconstricción refleja, 146, 146*f*
componentes del mecanismo hemostático, 146
tipos de inervación de la microcirculación, 146
vasos sanguíneos, 145
estructuras, 145, 145*f*
Plaquetarias, enfermedades, 167-171, 170*c*
alteraciones cuantitativas, 167
trombocitopatía, 169
trombocitopenia, 167-169
clasificación, 167, 168*c*
Plasmática, fase, 150-154
características de los factores de coagulación, 150, 150*c*
factores en la coagulación intrínseca y extrínseca, 152
teoría de los complejos, 152
elementos, 152
inhibidor, 152
protrombinasa, 152
tenaza, 152
tisular, 152
teoría de *shunt*, 152
formación de un coágulo, 152-154
activación del factor X, 152-154
sistema activador de contacto, 153
formación de la fibrina, 154, 155*f*
generación de la trombina, 154
activación de los factores de contacto, 154
circunscripción del proceso hemostático, 154
conversión del fibrinógeno en fibrina, 154
mecanismos de coagulación de la sangre, 151, 152, 153*f*
teoría de la cascada de Biggs y Douglas, 151
teoría de Seegers, 151
proteínas de la coagulación, 151
dependientes de vitamina K, 151, 151*f*
independientes de vitamina K, 151
proteínas plasmáticas, 150
cimógenos, 150
cofactores, 151
proteínas estructurales, 150
Plummer-Vinson/Brown-Patterson-Kelly, síndrome de, 6
Policitemia vera, 102-105
criterios diagnósticos, 103, 103*c*
cuadro clínico, 102
alteraciones visuales, 102
aspecto pletórico, 102
complicaciones trombóticas, 103
dolor epigástrico, 102
prurito en la piel, 102
datos de laboratorio, 103
aumento de la concentración de hemoglobina, 103
hiperpotasemia espuria, 103
trombocitosis, 103
datos epidemiológicos, 102
incidencia, 102
definición, 102

diagnóstico diferencial, 103-104
evolución, 104
anemia, 104
aumento del tejido fibroso de la médula ósea, 104
leucocitosis, 104
pronóstico, 105
mediana de supervivencia, 105
principales causas de defunción, 105
tratamiento, 104
antitrombótico, 104
flebotomía, 104
otros fármacos, 104
quimioterapia, 104
trasplante de células hematopoyéticas, 104
Principios de inmunología aplicados a la hematología. *Véanse* Inmune, sistema; Complemento, sistema del
Proteínas C y S de la coagulación, deficiencias, 183-184
diagnóstico de laboratorio, 184
fenotipos de la deficiencia hereditaria de PC, 184
múltiples funciones a la proteína S, 184
sistema anticoagulante natural de la hemostasia, 183
tratamiento, 184
variedad homocigota de deficiencia de PC, 184
Pruebas de compatibilidad antes de transfusión sanguínea y prueba de antiglobulina humana o de Coombs, 207-213
aplicaciones de la prueba de antiglobulina o de Coombs, 210
prueba de Coombs directa, 210
interpretación, 210, 210*f*
prueba de Coombs indirecta, 210
control de la prueba de antiglobulina, 210, 211*c*
interpretación, 210, 211*f*
fases de las pruebas cruzadas, 209, 209*c*
prueba de antiglobulina humana, 209, 210*f*
interpretación de resultados, 209, 210*f*
pruebas en solución salina, 209
de baja concentración iónica, 209
solución de albúmina, 209
tubos o sistemas de gel, 209
historia, 207
exclusión de mezclas incompatibles, 207
primeros grupos sanguíneos humanos, 207
sistema del grupo sanguíneo Rh, 207
historia clínica, 207
documentar episodios previos de transfusiones, 207
interpretación de las pruebas cruzadas, 211-212, 211*f*
introducción, 207, 207*f*
pruebas cruzadas, 207
limitaciones, 208
procedimientos de las pruebas cruzadas, 208, 208*f*
autocontrol o autotestigo, 209
clasificación de anticuerpos, 208, 208*c*
comprobar grupo sanguíneo, 208
probabilidad de transfundir sangre segura, 208, 208*c*
propiedades de los anticuerpos, 208, 208*c*
prueba cruzada mayor, 208
fases del procedimiento, 208
prueba cruzada menor, 209
selección de la sangre y sus componentes para transfusión, 212
donador universal, 212
frecuencia de grupos sanguíneos ABO y RH_o, 212, 212*c*
grupos sanguíneos B y AB, 212, 212*c*
grupos sanguíneos O y A, 212, 212*c*
plasma o concentrados plaquetarios que contienen anti-A o anti-B, 213
receptores RH_o negativos, 212
receptores universales, 212
transfusión en el sistema RH_o, 212, 212*c*
Púrpura trombocitopénica inmune, 167-168, 187-192
aguda o posinfecciosa de la infancia, 188-189
cuadro clínico, 188
cuadro purpúrico con petequias y equimosis, 167, 188
factores etiopatogénicos, 188
predominio en el género femenino, 188
tratamiento, 188-189
corticoesteroides, 189
esplenectomía, 189
generalidades, 188
inmunoglobulina G intravenosa, 189
prednisona, 167
crónica o del adulto, 189-190
causas, 190
curso clínico fluctuante, 189
mortalidad relacionada con la enfermedad, 190
predominio en mujeres, 189
progreso a metrorragia, 189
datos de laboratorio para diagnóstico, 190
diagnóstico, 187
diagnóstico diferencial, 190
seudotrombocitopenia, 190
trombocitopenia secundaria a fármacos, 190
generalidades y definición, 187
recuento plaquetario normal, 187
teoría del antígeno críptico, 187
trastorno adquirido por trombocitopenia aislada, 187
trombocitopenia, mecanismos, 187
hemorragia, 190
sistema nervioso central, 190
incidencia, 188
tratamiento, 191-192, 192*c*
corticoesteroides, 191
dexametasona, 191
metilprednisolona, 191
esplenectomía, 191
contraindicaciones, 191
indicaciones, 191
inmunosupresores, 191
andrógenos, 191
ciclofosfamida, 191
inmunoglobulina humana anti-D, 191
rituximab, 192

R

Registro Internacional de Donadores sin Parentesco, 256
Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea, 251

S

Sistema HLA y su importancia en hematología, 246-248
definición y función del CMH, 246
estudios de inmunogenética, 246

Sistema HLA y su importancia en hematología (*cont.*)
función habitual del sistema HLA, 246
estudios de compatibilidad tisular, 248
cultivo mixto de linfocitos, 248
estudio serológico de microlinfocitotoxicidad, 248
genotipificación mediante PCR, 248
histocompatibilidad en los trasplantes, 247
donadores potenciales ya tipificados, 247
enfermedad de injerto contra huésped, 247
genotipo HLA, 247
herencia de los antígenos del sistema HLA, 247, 248*f*
moléculas del sistema HLA, 247
mayor barrera para trasplantes, 247
respuesta inmune normal, 246
activación de células T y B, 246
reconocimiento de antígenos, 246
restricción, 247
tipos básicos de respuestas, 246
celular, 246
humoral, 246
tipos de moléculas, 247

T

Talasemias, 49-52
conceptos básicos, 49
clasificación, 49
síndromes talasémicos, categorías, 49
síntesis defectuosa de cadenas globínicas, 49
talasemias α, 49
diagnóstico, 50
enfermedad por Hb H, 49
genotipos y forma clínica, 49, 50*c*
hemoglobina Bart, 49
relacionadas con número de genes, 49
talasemias β, 50
alteraciones en la serie eritrocitaria, 51
consejo heterocigoto entre parejas portadoras, 52
diagnóstico, 52
estudios de laboratorio, 51, 51*c*
hemoglobinas anormales detectadas, 50, 50*c*
método de algunos parámetros de hierro, 52, 52*f*
prevalencia, 50
retraso del crecimiento corporal, 51
talasemia δ, 51
talasemia mayor o anemia de Cooley, 51
cuadro clínico, 51
transfusión de concentrados de glóbulos rojos, 51
trastorno genético más frecuente, 50
Telangiectasia hemorrágica hereditaria, 165
diagnóstico, 166
biopsia, 166
diagnóstico diferencial, 166
telangiectasias vasculares, 166
localización en piel y mucosas, 166
origen de la hemorragia, 166
transmisión autosómica dominante, 165
tratamiento, 166
hierro oral, 166
Terapia celular, 257-261
células mesenquimales, 257
esperanza y entusiasmo para aplicaciones futuras, 261
factores estimulantes, 257
historia de las células troncales, 258
amplia variedad de tejidos mesenquimales, 258
expectativas del beneficio terapéutico, 258
unidades formadoras de colonias de fibroblastos, 258
medicina regenerativa, 257
morfología y características de las células troncales, 258
células fibroblastoides y fusiformes, 258
células troncales mesenquimales, 258
tipos de células en los cultivos del CMS, 258
multipotencialidad de las células mesenquimales, 259
algunas aplicaciones actuales, 260, 260*c*
aplicación clínica, 259
angiogénesis, 259
enfermedad de Parkinson, 260
esclerosis múltiple, 260
infarto del miocardio, 259
osteogénesis imperfecta, 259
fuentes alternativas, 259
cordón umbilical, 259
líquido amniótico, 259
sangre periférica de adultos normales, 259
plasticidad, 259
origen de células que conforman el sistema hematopoyético, 257
restricción o especialización, 257
transdiferenciación celular, 257
ventaja de las células troncales somáticas, 257
Terapia con componentes sanguíneos, 214-221
almacenamiento de la sangre, 214-215
disminución del 2,3-difosfoglicerato, 215
fuga de potasio intracelular, 214
lesión de almacenamiento, 214
liberación normal de oxígeno, 215
donación de sangre, 214
altruismo, 214
estudios para descartar patógenos, 214
requisitos físicos, 214
efectos adversos, 219-220, 220*c*
enfermedad de injerto contra huésped, 220
reacción hemolítica transfusional aguda, 220
reacciones febriles y alérgicas, 219
transmisión de agentes infecciosos, 220
efectos inmunomoduladores de la transfusión sanguínea, 220-221
complejidad biológica de la transfusión, 220
inducción de tolerancia inmune a aloinjertos, 221
infecciones bacterianas posoperatorias, 221
programa de leucorreducción universal, 221
extracción y fraccionamiento de la sangre, 214
centrifugación a diferentes velocidades, 214
recolección en bolsas de plástico desechables, 214
indicaciones para administración de componentes sanguíneos, 215
albúmina, 219
indicaciones, 219
presentaciones comerciales, 219
concentrado de alta pureza, 219
concentrado de factor VIII, 218-219

concentrado de pureza intermedia, 219
crioprecipitado, 218
dosis y administración, 218
indicaciones, 218
precauciones, 218
glóbulos rojos empaquetados o paquete globular, 216
administración, 216
contraindicaciones y precauciones, 216
indicaciones, 216
glóbulos rojos leucorreducidos, 216
indicaciones, 216
inactivación viral, 219
contraindicaciones y riesgos, 219
dosis y administración, 219
indicaciones, 219
plaquetas, 216
contraindicaciones, 217
dosis y administración, 217
indicaciones, 216
reacciones indeseables, 217
plaquetoféresis, 217
dosis y administración, 217
indicaciones, 217
ventajas, 217
plasma fresco congelado, 218
contraindicaciones, 218
dosis y administración, 218
indicaciones, 218
sangre total, 215
casos de sangrado agudo activo, 215
dosis y administración, 216
recién nacidos con hiperbilirrubinemia, 215
utilización de sangre y sus fracciones, 214, 215*c*
Transfusión masiva, 232-236
alteraciones de la coagulación, 233-234
equilibrio acidobásico, 233
hemólisis no inmune, 234
hiperpotasemia, 233
factores para minimizar el riesgo, 233-234
hipotermia, 234
inmunosupresión, 233
microagregados, 234
oxigenación tisular y 2,3-difosfoglicerato, 234
reacción transfusional hemolítica aguda, 234
sangrado microvascular, 233
sobrecarga circulatoria, 234
toxicidad al citrato e hipocalcemia, 233
conceptos generales, 232
asegurar transfusión de sangre compatible, 232
choque hemorrágico, indicación más frecuente, 232
filtro estándar para transfusión, 232
definiciones, 232
problemas clínicos relacionados, 232
exceso de citrato anticoagulante, 232
temperatura de sangre vinculada con infusión rápida, 232
riesgos de la transfusión masiva, 236
complicaciones metabólicas, 236
tratamiento con componentes sanguíneos, 234
concentrados de plaquetas, 235
riesgos relacionados, 235, 235*c*
paquete globular, 234-235
plasma fresco congelado y crioprecipitado, 235
reemplazo de factores de coagulación, 235, 235*c*
Transfusión sanguínea, 197-202
enfermedad de injerto contra huésped y reacción de injerto contra leucemia, 201
eliminación de células leucémicas residuales, 202
inmunoprofilaxis eficaz con ciclosporina A, 202
TCH de donadores sin parentesco, 202
fracciones del plasma y Edwin Cohn, 199-200
autotransfusión, 200
contaminación, epidemia del sida, 199
crioconservación de glóbulos rojos, 200
globulina antihemofílica, 199
inmunoglobulinas de las fracciones II y III, 199
primer separador de flujo continuo, 200
terapia de componentes, 200
fuente de células hematopoyéticas, 201
bancos de sangre de cordón criopreservada, 201
células mononucleares CD34+, 201
CH de sangre periférica, 201
inicio de servicios de transfusión y bancos de sangre, 199
pago a los donadores, 199
primer banco de sangre en el mundo, 199
transfusión de sangre de cadáver, 199
orígenes, 197
Antiguo Testamento, 197
naturaleza y disposición de la sangre, 197
carácter sanguíneo, 197
circulación de la sangre, 197
líquido vital, 197
reacción hemolítica transfusional, 197
renacimiento de la transfusión sanguínea, 198
Blundell, indicaciones y contraindicaciones, 198
desarrollo de la medicina de transfusión, 198
sistema ABO y periodo inmediato posterior, 198-199
anticuerpos del sistema Rh, 198
bancos de sangre en la era moderna, 198
citrato como anticoagulante, 198, 199
descripción de grupos sanguíneos, 198
fines ideológicos y étnicos, 198
mayor supervivencia de las plaquetas, 199
principio de la prueba de antiglobulina, 198
sangre segregada por raza, 198
solución con fosfato CPD, 199
terminología del sistema ABO, 198
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 200
desarrollo del trasplante de células hematopoyéticas, 200
casos de trasplante de médula ósea, 200
enfermedad de injerto contra huésped, 200
inicio del trasplante en el ser humano, 200
tolerancia o rechazo del TMO, 200
descubrimiento del sistema HLA, 200
aplicación de TCH en enfermedades no malignas, 201
régimen de preparación de TMO en leucémicos, 201
trasplante de familiares HLA idénticos, 201
Transfusional, medicina, 203-205
especialidad multidisciplinaria, 203
grupos sanguíneos, 203-205
procedimientos de hemoféresis, 203

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 252-256
bancos de sangre de cordón umbilical, 252
células hematopoyéticas de sangre periférica, 252
complicaciones, 255
complicaciones del régimen inmunosupresor, 256
efectos tóxicos no hematológicos del régimen de acondicionamiento, 255
enfermedad de injerto contra huésped, 255
crónica, manifestaciones, 255
factores de riesgo, 255
fracaso del injerto o rechazo, 255
mortalidad a 12 meses, 256
indicaciones terapéuticas, 253, 254*c*
inmunohematopoyesis después de terapia mieloablativa, 252
métodos para el trasplante alógeno, 255
donador sano, 25
enfermedad de injerto contra huésped, 255
intensidad reducida o no mieloablativa, 255
preparación con quimioterapia o radioterapia, 255
régimen inmunosupresor, 255
métodos para el trasplante autólogo, 254-255
seguimiento, 256
examen físico completo anual, 256
tipos de trasplante, 252
alogénico, 253
compatibilidad especial, 253
efecto de injerto contra el tumor, 253, 254*f*
autólogo, 252, 253*f*
destrucción de células malignas, 252
enfermedades autoinmunes, 253
Trombastenia, 169-170
defecto de la agregación plaquetaria, 169
diagnóstico de laboratorio, 170
hallazgos más importantes, 170
manifestaciones clínicas, 169
Trombocitopatía, 169-171, 171*c*
adquirida, 171
causas, 171
congénita, 169
enfermedad de von Willebrand, 170-171, 171*c*
síndrome de Bernard-Soulier, 169
trombastenia, 169-170
Trombocitopenia, 167-169, 168*c*
púrpura trombocitopénica, 167-169
idiopática, 168-169
inmune, 167
Trombocitopénico-trombocitopático, síndrome, 160
alteración en las plaquetas, 160
manifestaciones clínicas, 160
trombocitopenia inmune primaria, 160
valoración de la hemorragia mucocutánea, 160
Trombocitosis esencial, 105-106
cuadro clínico, 105
abortos espontáneos recurrentes, 105
manifestaciones hemorrágicas o trombóticas, 105
definición, 105
diagnóstico, 105
biometría hemática, 105
criterios diagnósticos, 105, 106*c*
frotis de sangre periférica, 105
diagnóstico diferencial, 105
neoplasias mieloproliferativas, 105
etiopatogenia, 105
agregometría plaquetaria, 105
incidencia, 105
tratamiento, 105
hidroxiurea, 105
pacientes de alto o bajo riesgo, 106
plaquetoféresis, 105
supervivencia, 106
Trombótica, púrpura trombocitopénica, 193-194, 196
factores etiopatogénicos, 193
deficiencia de la enzima ADAMTS13, 193, 193*f*
estructura de la molécula de la enzima ADAMTS13, 194, 194*f*
función de la metaloproteasa, 194
frecuencia en mujeres, 193
hereditaria, 196
presentación en el periodo neonatal, 196
opciones terapéuticas, 195, 195*c*

U

Urémico hemolítico, síndrome, 194-196
cuadro clínico, 194
alteraciones neurológicas, 194
anemia hemolítica microangiopática, 194
trombocitopenia, 194
curso y pronóstico, 196
reducción de la mortalidad, 196
datos de laboratorio, 195
enzima deshidrogenasa láctica, 195
hiperbilirrubinemia indirecta, 195
diagnóstico, 195
biopsia de médula ósea, 195
diagnóstico diferencial, 195
coagulación intravascular diseminada, 195
pródromo de infección gastrointestinal, 194
tratamiento, 195
antiplaquetarios, 195
glucocorticoides, 195
opciones terapéuticas, 195, 195*c*
plasmaféresis, 195
trombos hialinos plaquetarios en la microcirculación, 194

V

Valores normales y pruebas especiales en laboratorio de hematología, 281-286
biometría hemática, 281*c*
cifras normales de hemoglobina y hematócrito, 281*c*
índices eritrocitarios secundarios, 281*c*
plaquetas, 282*c*
pruebas de coagulación y fibrinólisis, 284-286
anticoagulante lúpico, 286*c*
dímero D, 285*c*
factor de von Willebrand, 285*c*
INR, 286*c*
productos de la degradación de la fibrina, 285*c*
proteína S, 286*c*

resistencia del factor V a la proteína C activada, 286*c*
tiempo de protrombina, 285*c*
tiempo de sangrado, 285*c*
tiempo de tromboplastina parcial activado, 284*c*
valores normales en agregometría, 285*c*
pruebas diversas, 283-284
células falciformes o de inducción de drepanocitos, 283*c*
cuerpos de Heinz, 283*c*
electroforesis de hemoglobina, 284*c*
ferritina sérica, 284*c*
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 283*c*
hemólisis ácida o de Ham para HPN, 283*c*
hierro sérico y saturación de la transferrina, 284*c*
tinción de hierro en médula ósea, 284*c*
valores normales de fragilidad osmótica, 283*c*
reticulocitos, 281*c*
tinciones especiales en laboratorio de hematología, 282
actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria, 282*c*
resultados en clasificación FABG de leucemias agudas, 282*c*
valores normales de citofluorometría, 282*c*
Vasculares, enfermedades, 165-167
clasificación, 165, 165*c*
diagnóstico diferencial, 165
enfermedad de Henoch-Schönlein, 166-167
telangiectasia hemorrágica hereditaria, 165-166
Vasculopático, síndrome, 161
alteración en los vasos sanguíneos, 161
pequeñas pápulas eritematosas, 161
Vitamina K, deficiencia, 174-175
causas, 174, 174*c*
disminución de la absorción, 174
falta de aporte, 174
hepatopatía, 174
provocadas, 174
factores afectados, 174
gammacarboxilación, 174
manifestaciones en pruebas de laboratorio, 174
tratamiento, 175
plasma fresco, 175
vitamina K, 175
Von Willebrand, enfermedad de, 170-171
clasificación, 170, 171*c*
diagnóstico biológico, 170
fármacos relacionados, 170, 171*c*
hallazgos de laboratorio, 170-171

booksmedicos.org