

SAM · MEDICINA INTERNA

5

Hematología

10 artículos

I EVALUACION DE LOS TRASTORNOS HEMATOLOGICOS

DR. DAVID C. DALE

La sangre circulante mantiene la vida al transportar oxígeno y nutrientes esenciales, eliminar desechos y proporcionar los factores humorales y celulares necesarios para las defensas del huésped. Las plaquetas y los factores de la coagulación, junto con las células del endotelio vascular, mantienen la integridad del compartimiento circulatorio. La hematología se dedica a las funciones normales y a los trastornos de los elementos formes de la sangre (i.e., eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y a los factores del plasma que gobiernan la hemostasia. Algunos trastornos hematológicos como la anemia, la leucocitosis y la hemorragia interna son muy comunes, y generalmente son secundarios a enfermedades infecciosas, inflamatorias, nutricionales y malignas. Otros padecimientos, incluyendo las neoplasias hematológicas, son mucho menos comunes. Esta subsección presenta los principios generales para comprender el sistema hematopoyético.

Hematopoyesis

En el feto la hematopoyesis tiene lugar al principio en el saco vitelino después en el hígado y el bazo.¹ Se desarrollan islotes de hematopoyesis en estos tejidos, que después involucionan al convertirse la médula ósea en el sitio principal de formación de células sanguíneas hacia el séptimo mes del desarrollo fetal.² Excepto cuando existe daño grave, como el que se presenta con la mielofibrosis o la lesión por radiación, la médula ósea sigue siendo el sitio de formación de células sanguíneas durante el resto de la vida. En la infancia existe hematopoyesis activa en los espacios medulares del esqueleto axial (i.e., costillas, vértebras y pelvis) y en las extremidades hasta las muñecas, tobillos y la bóveda craneana. Con el crecimiento normal y el desarrollo, la hematopoyesis cede gradualmente en la periferia. Sin embargo, este cambio es reversible y puede ocurrir extensión a la médula distal con la estimulación intensa, como la que se presenta con anemias hemolíticas severas, administración por tiempo duradero de factores de crecimiento hematopoyético y neoplasias hematológicas. El término hematopoyesis medular se refiere a la producción de células sanguíneas en la médula ósea; la hematopoyesis extramedular indica producción de células fuera de la médula en el bazo, hígado y otras localizaciones.

ORGANIZACION DE LOS TEJIDOS HEMATOPOYETICOS

El espacio medular en el que se desarrollan las células hematopoyéticas contiene muchos adipocitos y un rico aporte vascular [ver figura 1]. Las células del endotelio vascular, los fibroblastos de la médula ósea y las células del estroma son fuentes importantes de las proteínas de la matriz que proporciona estructura al espacio medular y para la producción de factores de crecimiento hematopoyético que estimulan la proliferación celular.³ Las células del endotelio vascular forman también una barrera importante que mantiene las células inmaduras en la médula y permite que los elementos hematopoyéticos maduros entren en la sangre. Los adipocitos pueden influir en la hematopoyesis a través de su efecto sobre el metabolismo de los andrógenos y estrógenos. Los macrófagos medulares sirven para eliminar células apoptóticas, así como materiales extraños que contiene la sangre al ingresar a la médula. Los osteoblastos y los osteoclastos mantienen y remodelan el hueso poroso y el enrejado

calcificado, que cruza el espacio medular.³

Figura 1
Estructura de la médula ósea

El timo, los ganglios linfáticos, el tejido linfático asociado a la mucosa (MALT por sus siglas en inglés, n. el t.) y el bazo tienen múltiples funciones hematopoyéticas. En una fase temprana del desarrollo son los sitios principales de hematopoyesis. En la edad adulta su función principal es el desarrollo de linfocitos, procesamiento de antígenos, desarrollo de células T efectoras y producción de anticuerpos. En la leucemia y los trastornos mieloproliferativos, el tamaño y la arquitectura celular de estos tejidos se altera, causando muchas de las manifestaciones clínicas de estos dos padecimientos.

Células hematopoyéticas tronco

Todas las células del sistema hematopoyético derivan de células precursoras comunes, las células hematopoyéticas tronco.⁴ Estas células son difíciles de identificar, en parte porque normalmente representan solo alrededor del 0.05 por ciento de las células de la médula.⁵ Por medio de la autorrenovación, esta población se mantiene sin depleción a pesar de dar origen a alrededor de 1010 eritrocitos y 109 leucocitos por hora durante el tiempo de vida de una persona.⁶ Utilizando anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas de superficie específicas expresadas en forma selectiva en las células hematopoyéticas en desarrollo y otras técnicas especializadas, en la actualidad es posible separar las células tronco de otras células de la médula ósea. Con estos métodos se ha determinado que la célula hematopoyética tronco humana es positiva para CD34, c-kit y thy-1 y negativa para HLA-DR, CD15 y CD77.⁶ Para fines clínicos, las poblaciones de células progenitoras CD34+,⁷ que contienen células tronco y algunas células más maduras, suelen ser las empleadas para el trasplante de células hematopoyéticas tronco.

Las células tronco dan origen a células hijas, que sufren una influencia irreversible para diferenciarse en diversos linajes hematopoyéticos [ver figura 2]. Muchos aspectos de las fases iniciales de este proceso de diferenciación no se conocen del todo. Sin embargo, al iniciarse el proceso, la diferenciación, maduración y liberación de las células hacia la sangre, son controlados por factores hematopoyéticos bien definidos. Estos factores hematopoyéticos tienen actividades que se superponen durante las fases iniciales de diferenciación.⁸ En etapas más avanzadas algunos factores de crecimiento son específicos de cada linaje, lo que significa que gobiernan la maduración y el desarrollo de una sola línea celular. La eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina (TPO) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) son los factores específicos de linaje mejor caracterizados.

Figura 2
Patrones de desarrollo de las células sanguíneas

Factores de crecimiento hematopoyético

Los factores de crecimiento hematopoyético, también conocidos como citocinas hematopoyéticas, son una familia de glucoproteínas producidas en la médula ósea por las células endoteliales, las células del estroma, los fibroblastos, los macrófagos y los linfocitos, y también en sitios distantes desde donde son transportados a la médula por la sangre [*ver tabla 1*].⁹ La nomenclatura de estos factores es algo confusa. La eritropoyetina y la trombopoyetina deriva en parte sus nombres de la palabra griega poiesis, que significa hacer. El factor estimulante de colonias fue detectado por primera vez por su capacidad para estimular las células hematopoyéticas tempranas para crecer en acúmulos y colonias grandes en sistemas de cultivo de tejidos.¹⁰ Interleucina es un término usado para describir factores que son producidos por leucocitos y que afectan otros leucocitos. Constituyen una gran familia de factores que gobiernan principalmente la linfocitopoyesis, pero muchos miembros tienen efectos diversos sobre otros linajes celulares. Continuamente se avanza en el descubrimiento de nuevos factores de crecimiento y de las consecuencias biológicas de las deficiencias o excesos de estos factores.

Tabla 1 Factores de crecimiento hematopoyético

<i>Factor</i>	<i>Otros nombres</i>	<i>Origen celular</i>	<i>Localización cromosómica</i>	<i>Función</i>
EPO	Eritropoyetina	Células yuxttaglomerulares	7q	Estimula la formación y liberación de eritrocitos de la médula ósea
TPO	Trombopoyetina, factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos (FCDM)	Hepatocitos, células renales y endoteliales, fibroblastos	3q27	Estimula la proliferación de megacariocitos y la formación de plaquetas
FEC-G	Factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, lenograstim	Células endoteliales, monocitos, fibroblastos	17q11.2-q21	Estimula la formación y función de los neutrófilos
FEC-GM	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Células T, monocitos, fibroblastos	5q23-q31	Estimula la formación y función de neutrófilos, monocitos y eosinófilos
FEC-M	Factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias-1 (FEC-1)	Células endoteliales, macrófagos, fibroblastos	5q33.1	Estimula la formación y función de monocitos
IL-1a IL-1b	interleucina-1a y 1b, pirógeno, endógeno, hemopoyetina-1	Monocitos, queratinocitos, células endoteliales	2q13	Proliferación de células T, células B y otras células, induce fiebre y catabolismo
IL-2	Factor de crecimiento de células T	Células T (CD4+, CD8+), linfocitos granulares grandes (células asesinas naturales o NK)	4q	Proliferación de células T, efectos antitumorales y antimicrobianos
IL-3	Factor estimulante de colonias múltiples, factor de crecimiento de células cebadas	Células T activadas, linfocitos granulares grandes (células NK)	5q23-q31	Proliferación de células hematopoyéticas tempranas
IL-4	Factor de crecimiento de células B, factor de crecimiento de células T,	Células T	5q23-q31	Proliferación de células B y T, aumenta las actividades citotóxicas

	factor de crecimiento II de células cebadas			
IL-5	Factor de diferenciación de eosinófilos, factor estimulante de colonias de eosinófilos	Células T	5q23.3-q32	Estimula la formación de eosinófilos, estimula las funciones de células T y B
IL-6	Factor estimulante de células B II, factor estimulante de hepatocitos	Monocitos, células tumorales, células B y T, fibroblastos, células endoteliales	7p	Estimula e inhibe el crecimiento celular promueve la diferenciación de células B
IL-7	Linfopoyetina 1, factor de crecimiento de células pre-B	Tejidos linfoides y líneas celulares	8q12-q13	Factor de crecimiento para células B y células T
IL-11	Factor estimulante del plasmacitoma	Fibroblastos, trofoblastos, líneas celulares neoplásicas	19q13.3- q13.4	Estimula la proliferación de células hematopoyéticas tempranas, induce síntesis de proteínas de fase aguda
IL-12	Factor estimulante de células asesinas naturales	Macrófagos, células B	5q31-q33; 3p12-q13.2	Estimula la expansión de células T y de interferón gama, promueve en forma sinérgica la proliferación de células hematopoyéticas tempranas
FIL	Factor inhibidor de la leucemia	Monocitos, linfocitos, células del estroma	22q	Estimula la diferenciación de células hematopoyéticas
FCT	Factor de células tronco, equipo ligando, factor de robo	Células endoteliales, hepatocitos	4q11-q20	Estimula la proliferación de células hematopoyéticas tempranas y células cebadas,

L-TSF-3	Ligando tirosina cinasa semejante a fms-3, STK-1	Células T, células del estroma y fibroblastos	19q13.3	Estimula la diferenciación de células hematopoyéticas tempranas, aumentan las células dendríticas en sangre

Las células hematopoyéticas tienen diferentes patrones de expresión de receptores de factores de crecimiento, y el patrón cambia al diferenciarse la célula [ver figura 2].¹¹ Cada factor de crecimiento se une solo a su receptor específico.¹² En la actualidad se sabe que para algunos factores de crecimiento existen componentes del receptor que se comparten (v.gr., la interleucina-3 [IL-3], la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM] comparten una cadena β común de sus receptores), pero la especificidad proviene de otros componentes únicos o privados del receptor.¹³ La unión del ligando al receptor causa un cambio conformacional, activación de cinasas intracelulares y, al final, inicio de la proliferación celular.¹⁴ Para algunos factores de crecimiento estas vías están bien definidas, para otros aún no son claras [ver figura 3].

Figura 3
Mecanismos de proliferación celular

Los factores de crecimiento hematopoyético no solo estimulan la proliferación celular, sino que también prolongan la supervivencia celular, esto es, tienen efectos antiapoptóticos.¹⁵ Para algunos linajes, como los neutrófilos y los monocitos, existen receptores del factor de crecimiento en las células totalmente maduras, y la exposición de esas células al factor produce que las células desarrollen mayor capacidad de respuesta a las bacterias y otros factores estimulantes de su actividad metabólica. Por lo tanto, para las células del linaje neutrófilo, los factores de crecimiento FEC-G y FEC-GM pueden estimular la proliferación de las células hematopoyéticas tempranas, aumentar el número de células producidas por la médula, prolongar el periodo de vida de las mismas y aumentar sus funciones.¹⁶

Eritropoyetina

Las células peritubulares intestinales localizadas en la corteza interna y la médula externa del riñón son el principal sitio para la producción de eritropoyetina.¹⁷ En respuesta a la hipoxia, la transcripción del gen de eritropoyetina en estas células aumenta, causando mayor secreción de eritropoyetina. La proteína se transporta entonces a través de la sangre hacia la médula para estimular la eritropoyesis. Con la insuficiencia renal, la producción de eritropoyetina se altera en forma severa. En las infecciones y muchas condiciones inflamatorias crónicas, la respuesta de eritropoyetina es bloqueada y los niveles de eritropoyetina son bajos.

La eritropoyetina es una proteína glucosilada que modula la eritropoyesis al afectar varios pasos en el desarrollo de los eritrocitos.¹⁸ Las células eritroides identificables más primitivas, o unidades formadoras de del estallido

eritroide (UFE-E), son relativamente insensibles a la eritropoyetina. Las células más maduras, las unidades formadoras de colonias eritroides (UFC-E) son muy sensibles. El tratamiento con eritropoyetina prolonga la supervivencia de los precursores eritroides, acorta el tiempo entre las divisiones celulares y aumenta el número de células producidas por precursores individuales.¹⁷

La eritropoyetina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea para el tratamiento de la anemia causada por producción endógena inadecuada de eritropoyetina.¹⁹ El tratamiento tiene su máxima eficacia cuando la médula tiene un aporte generoso de hierro y otros nutrientes, como cobalamina y ácido fólico. El efecto inmediato que se vigila con más facilidad del aumento endógeno o exógeno de eritropoyetina es un aumento en la cuenta de reticulocitos en sangre. En condiciones normales, al madurar los precursores eritroides, las células expulsan sus núcleos en la fase normal de blasto. Los reticulocitos resultantes, identificados por la tinción supravital de sus ribosomas residuales, persisten durante alrededor de tres días en la médula y un día en la sangre. La eritropoyetina acorta el tiempo de tránsito a través de la médula, aumentando el número y proporción de reticulocitos en sangre en algunos pocos días.¹⁷ En algunas condiciones, especialmente enfermedades inflamatorias crónicas, la eficacia de la eritropoyetina puede predecirse a partir de la medición por inmunoensayo del nivel de eritropoyetina en suero.²⁰ Con frecuencia tiene buena relación costo-beneficio medir esta concentración antes de iniciar el tratamiento en pacientes con anemia atribuible a supresión en la producción de eritropoyetina, como pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas.²¹⁻²⁴

Trombopoyetina

El desarrollo de megacariocitos por las células hematopoyéticas tronco y la concentración de plaquetas están gobernadas por la trombopoyetina.²⁵ La trombopoyetina se produce principalmente en el hígado y tiene semejanzas estructurales a la eritropoyetina.²⁶ Las concentraciones de trombopoyetina en plasma se relacionan en forma inversa a la cuenta plaquetaria.²⁷ Las deficiencias de trombopoyetina causan trombocitopenia, y los excesos causan trombocitosis. La trombopoyetina humana recombinante se encuentra bajo investigación para el tratamiento de diversas causas de trombocitopenia, pero aún no está autorizada para uso clínico.

Factor estimulador de colonias de granulocitos

El factor estimulador de colonias de granulocitos es una proteína glucosilada producida por monocitos, macrófagos, fibroblastos, células del estroma y células endoteliales en todo el organismo.²⁸ Estimula el crecimiento y diferenciación de los neutrófilos tanto in vitro como in vivo. Los niveles de FEC-G normalmente son muy bajos o no detectables, pero aumentan con las infecciones bacterianas o después de la administración de endotoxina bacteriana.¹⁶ La administración de FEC-G (la forma sintetizada se conoce como filgrastim o lenograstim) causa un aumento dependiente de la dosis en las cuentas de neutrófilos en sangre en personas normales,²⁹ y los animales deficientes en FEC-G tienen neutropenia.³⁰ Al igual que la eritropoyetina, la administración de FEC-G acelera el desarrollo de neutrófilos en la médula ósea, desplazándolos a una fase más temprana de lo normal de la médula hacia la sangre.

El FEC-G está autorizado para el tratamiento de la neutropenia después de la quimioterapia por cáncer, para acelerar la recuperación de los neutrófilos después del trasplante de médula ósea, para movilizar células hematopoyéticas progenitoras de la médula a la sangre para el trasplante hematopoyético y para el tratamiento

de la neutropenia crónica severa.²⁸ Se usa mucho para tratar otras condiciones neutropénicas. Los efectos adversos son principalmente dolor musculoesquelético y cefaleas durante el periodo de expansión rápida de la médula pronto después de iniciado el tratamiento. Otros efectos adversos son raros.

Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos

El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos es una proteína glucosilada producida por muchos tipos de células, incluyendo células T.¹³ El FEC-GM estimula la formación de neutrófilos, monocitos y eosinófilos y puede también aumentar el crecimiento de las células inmaduras de otros linajes.¹⁰ Al contrario del FEC-G, los niveles de FEC-GM generalmente no aumentan con las infecciones o las condiciones inflamatorias agudas,³¹ y las deficiencias de FEC-GM no causan neutropenia.³² Los efectos del FEC-G y del FEC-GM sobre la médula son semejantes, pero el FEC-GM es menos potente para elevar la cuenta de neutrófilos en sangre. El FEC-GM (la forma sintetizada se conoce como sargramostim o molgramostim) fue autorizada en los Estados Unidos para acelerar la recuperación de la médula después del trasplante de médula ósea y se ha empleado en forma frecuente para acelerar la recuperación después de la quimioterapia y para movilizar células progenitoras de la médula. Sus efectos adversos incluyen dolor óseo y musculoesquelético, mialgias y reacción en el sitio de inyección.

Otros factores de crecimiento

Varios otros factores de crecimiento hematopoyético están en vías de desarrollo. La IL-3 actúa en una fase temprana de la hematopoyesis para estimular la proliferación celular, pero tiene relativamente poco efecto en las cuentas de células periféricas. La IL-3 se ha unido desde el punto de vista molecular a otros factores de crecimiento, incluyendo el FEC-GM, el FEC-G y la TPO, para producir moléculas híbridas que se investigan en este momento. La IL-11 es un factor de acción temprana que eleva las plaquetas en la sangre.³³ El factor de células tronco (FCT)³⁴ y el ligando de la tirosina cinasa 3 semejante a fms (TSF-3)³⁵ son otros factores de acción temprana en fase de investigación. El factor estimulador de colonias de macrófagos (FEC-M) es un factor selectivo para la formación de monocitos y macrófagos,³⁶ y la IL-5 es un factor selectivo semejante para la generación de eosinófilos.³⁷

Se calcula que, en condiciones normales, la formación de células hematopoyéticas está gobernada por combinaciones de factores, liberados en una cascada, que coordinan en forma estrecha el desarrollo de estas células. Sin embargo, los detalles de como ocurre este proceso no son claros. Existen también numerosos estudios clínicos y de laboratorio, pero la utilidad de emplear múltiples factores de crecimiento para la terapéutica no se ha demostrado aún.

DINAMICA DE LA HEMATOPOYESIS

Se calcula que pasan de 10 a 14 días para que un evento que afecta la etapa inicial de las células de la sangre se refleje en la cuenta de células periféricas.³⁸ Este lapso de tiempo se ha determinado a partir de muchas observaciones clínicas, como el retraso entre el tiempo de infusión de las células tronco y el aumento en sangre de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos con el trasplante hematopoyético.

En la médula los elementos de la sangre se desarrollan en dos fases, la proliferativa y la de maduración. Durante la proliferación celular, los precursores de las células sanguíneas sufren división celular; en condiciones

normales, ocurren mitosis en la fase tardía del desarrollo en intervalos de 18 a 24 horas. En la fase de maduración la división celular cesa, pero se agregan características finales antes de que las células entren en la sangre. Por ejemplo, durante esta fase los eritrocitos normalmente pierden todo su material nuclear, adquieren forma bicóncava y desarrollan el contenido final de enzimas necesarias para mantener la forma bicóncava y resistir la destrucción por estrés oxidativo.¹⁷ Durante la fase proliferativa los neutrófilos adquieren la mayoría de sus gránulos (comocidos como primarios, secundarios y terciarios), que son necesarios para sus actividades microbicidas.³⁸ Durante la maduración la cromatina nuclear se condensa, el contenido glucoproteico del citoplasma aumenta y se agregan las propiedades de superficie que gobiernan la circulación, adherencia y migración de los tejidos. Los monocitos y los eosinófilos tienen un patrón de desarrollo semejante. En una fase tardía de la maduración los neutrófilos de la médula son lo suficientemente maduros para ser liberados y funcionar; en esta fase se conservan como una reserva en la médula. Desde el punto de vista cuantitativo, el reservorio de neutrófilos es sustancialmente mayor (quizá cinco a 10 veces mayor) que la existencia total en circulación.

Las plaquetas se forman a partir del citoplasma de los megacariocitos, que también derivan de las células tronco hematopoyéticas.³⁹ Los megacariocitos sufren replicación de su cromatina nuclear sin división celular, causando la producción de células extremadamente grandes. Las plaquetas se forman a partir de la ruptura del citoplasma de los megacariocitos maduros. Cuando ocurre daño medular por agentes quimioterápicos y después del trasplante hematopoyético, los megacariocitos suelen ser las células más lentas en recuperarse y la trombocitopenia es la última citopenia en resolverse.

Existen bien diferencias importantes en la dinámica o cinética de los eritrocitos, plaquetas y leucocitos en la sangre. Por ejemplo, los neutrófilos cambian con rapidez en la sangre, con una vida media en sangre de seis a ocho horas, y se forma una nueva población de neutrófilos cada 24 horas.³⁸

Los eritrocitos son las células que duran más, su promedio de vida normal es de alrededor de 100 días.¹⁷ Estas diferencias explican en parte por qué los neutrófilos y sus precursores son las células predominantes en la médula, mientras que los eritrocitos son mucho más en sangre periférica. En forma semejante, la corta vida media y rápida velocidad de recambio de los neutrófilos explica por qué la neutropenia es la consecuencia hematológica más frecuente cuando se daña la médula por medicamentos o radiación. Por último, la transfusión de eritrocitos y plaquetas es posible por su vida media relativamente larga, mientras que la vida corta de los neutrófilos dificulta los esfuerzos por realizar transfusiones terapéuticas de los mismos.

Manifestaciones clínicas de los trastornos hematológicos

Debilidad, fatiga y palidez La debilidad, la fatiga y la palidez son quejas comunes en pacientes con anemia de reciente inicio, como la causada por pérdida reciente de sangre o hemólisis aguda. La anemia de desarrollo gradual, en especial en personas inactivas, puede causar solo fatiga o pasar desapercibida. La palidez se reconoce examinando las conjuntivas, las mucosas, los lechos ungueales y los pliegues palmares.

Dolor El dolor, en especial el óseo, es un indicador importante de enfermedad hematológica. Ocurre por la expansión medular en los trastornos mieloproliferativos, en especial en la leucemia aguda y en otras enfermedades en las que existe crecimiento celular rápido en la médula, como los linfomas, el mieloma o los carcinomas invasores. Los síntomas causados por estos trastornos son simulados por la expansión medular en

respuesta al tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético. En la enfermedad de células falciformes ocurre dolor óseo severo y en muchos otros tejidos por obstrucción vascular e infartos causados por el bloqueo del flujo sanguíneo por las células anormales.

Fatiga, faringitis y fiebre

La fatiga, la faringitis y la fiebre se observan con frecuencia en pacientes con neutropenia de desarrollo agudo, como una reacción idiosincrática o tóxica a muchos fármacos. En casos de neutropenia severa, suelen ocurrir tos y síntomas respiratorios, dolor perianal o dolor abdominal agudo, que requieren de evaluación médica inmediata.

Úlceras orales, gingivitis y adenopatía cervical

Las úlceras orales, la gingivitis y la adenopatía cervical son problemas comunes de pacientes con neutropenia crónica. La gingivitis es un problema serio que ocasiona enfermedad periodontal y pérdida de los dientes permanentes.

Linfadenopatía y esplenomegalia

La linfadenopatía y la esplenomegalia son manifestaciones comunes de enfermedades infecciosas, inflamatorias y trastornos hematológicos, en especial linfomas y leucemias. En ocasiones estos datos ocurren sin síntomas, pero con frecuencia existen fatiga y fiebre intermitente (i.e., Pel-Ebstein). Al contrario de las enfermedades infecciosas agudas que ocasionan linfadenopatía, en la mayoría de los trastornos hematológicos los ganglios linfáticos y el bazo no son dolorosos, y su consistencia es de suave a semejante al caucho.

Sangrado

Ocurren sangrados como consecuencia de trombocitopenia, deficiencias de la coagulación o ambos. La trombocitopenia suele presentarse como hemorragia petequial que se observa primero en las extremidades inferiores. Las deficiencias de factores de la coagulación causan con más frecuencia hemorragia en el tubo gastrointestinal o articulaciones. Sin embargo, puede ocurrir hemorragia intracraneal con deficiencia de plaquetas o factores de coagulación, que puede ser catastrófica.

Trombosis

La trombosis puede ser venosa o arterial. Con la trombosis venosa, suelen ocurrir dolor espontáneo, a la palpación e inflamación por debajo del nivel de obstrucción, y la embolización a los pulmones siempre es una preocupación. Las trombosis venosas suelen presentarse por inactividad, obstrucción del flujo venoso o desequilibrio de los factores de la coagulación. Por otro lado, las trombosis arteriales suelen ocurrir por alteraciones en la pared arterial por aterosclerosis o lesión vascular aguda, como en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o por trombocitosis en los trastornos mieloproliferativos.

Evaluación de laboratorio

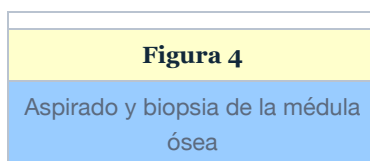
Cuentas de células en sangre La determinación de cuentas celulares se realiza en forma rutinaria en todos los

laboratorios por medio de un contador electrónico, que determina el total de los leucocitos y plaquetas y calcula el hematocrito y la hemoglobina a partir de la cuenta eritrocitaria y las dimensiones de estas células. El hematocrito, la hemoglobina y el volumen corpuscular medio (VCM) (con rango normal de 80 a 100 femtolitros [fL]) son los índices más útiles. La anemia generalmente se define como un hematocrito menor del 36 por ciento en mujeres adultas y menos del 38 por ciento en varones adultos. Un VCM bajo suele sugerir deficiencia de hierro o una alteración en la formación de la hemoglobina, como anemia de células falciformes o talasemia. También ocurre VCM bajo con padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide y las infecciones crónicas. Los aumentos en el VCM sugieren deficiencias nutricionales de vitamina B₁₂ o ácido fólico y anemias hemolíticas.

Cuentas de reticulocitos Las cuentas de reticulocitos son útiles para evaluar la respuesta de la médula a la anemia. En condiciones normales, durante las primeras 24 a 36 horas en la circulación, los eritrocitos jóvenes contienen ARN ribosomal residual, que se precipita con ciertos colorantes como el azul de metileno. Algunos días después de una pérdida significativa de sangre o en respuesta a la destrucción eritrocitaria por anemias hemolíticas ocurre un aumento en la proporción del número absoluto de reticulocitos. Las cuentas bajas de reticulocitos en la anemia crónica sugieren una deficiencia endógena de eritropoyetina o una alteración de la médula ósea.

Frotis de sangre periférica Los frotis de sangre periférica se tiñen con Wright y, cuando se examinan bajo microscopio de luz, muestran el tamaño y forma de los eritrocitos, permitiendo calcular la cantidad de hemoglobina en los mismos. Las cuentas diferenciales de leucocitos, enumerando los neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos, pueden hacerse por contadores manuales o por un contador automatizado. La morfología de los leucocitos suele proporcionar una clave para el diagnóstico de leucemia y para detectar algunos trastornos de los leucocitos aumentan la propensión a infecciones.

Examen de la médula ósea Las células hematopoyéticas de la médula ósea pueden extirparse por aspiración o por biopsia con aguja. En los adultos el mejor sitio es la cresta ilíaca posterior, con el paciente en una posición prona [ver figura 4]. En circunstancias especiales y en niños pueden usarse otros sitios, como la cresta ilíaca anterior, el esternón o los huesos largos. Con anestesia local y técnica estéril el paciente presenta solo dolor temporal. La hemorragia o infección en el sitio de inyección es muy poco común. El aspirado permite obtener células para su examen morfológico y la cuenta diferencial revela la relación de células mieloides a eritroides (M:E). Una biopsia revela la celularidad de la médula en el sitio muestreado. Las biopsias son especialmente útiles para buscar células infiltrativas (v.gr., linfomas o carcinomas que afecten la médula) y para el diagnóstico de leucemia cuando la médula está tan llena de células que no puede aspirarse nada de la misma. Las biopsias tardan más para su interpretación porque es necesario descalcificarlas y teñirlas antes de su estudio.



Estudios de imagen

El gammagrama con radionúclidos (v.gr., usando tecnecio-99m [Tc^{99m}]) revela la magnitud del tejido

hematopoyético en la médula porque las células fagocíticas de la misma captan las partículas radiomarcadas. El gammagrama medular en ocasiones se us para determinar la extensión del tejido hematopoyético. Con más frecuencia es útil para determinar si existen áreas localizadas de mayor captación consecuencia de una infección o una neoplasia que haya metastatizado a la médula ósea. La tomografía computada y el ultrasonido son útiles para determinar el tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo, pero no son especialmente útiles para el examen de la médula. la médula se observa bien con imagen de resonancia magnética. Esta técnica se usa principalmente para investigar procesos infiltrativos en el espacio medular, como neoplasias o infecciones.^{40,41}

Otras pruebas

Los estudios especializados de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y factores de hemostasia se describen en otras subsecciones de Hematología.

Reconocimientos

Figuras 1 a 4 Seward Hung.

Bibliografía

1. Abboud CN, Lichtman MA: Structure of the marrow. Williams Hematology, 5th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 25
2. Tavassoli M: Embryonic and fetal hemopoiesis: an overview. Blood Cells 1:269, 1991
3. Weiss LP: Functional organization of hematopoietic tissues. Hematology, 2nd ed. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 193
4. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81:2844, 1993
5. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL: The biology of hematopoietic stem cells. Ann Rev Cell Dev Biol 11:35, 1995
6. Williams DA: Stem cell model of hematopoiesis. Hematology, 2nd ed. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 180
7. Civin CI, Trischmann T, Kadan NS, et al: Highly purified CD34-positive cells reconstitute hematopoiesis. J Clin Oncol 14:2224, 1996 [PMID 8708711]
8. Metcalf D: Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety? Blood 82:3515, 1993

9. Petersdorf SH, Dale DC: The biology and clinical applications of erythropoietin and the colony-stimulating factors. *Adv Intern Med* 40:395, 1995 [PMID 7747654]
10. Metcalf D: The Florey lecture, 1991. The colony-stimulating factors: discovery to clinical use. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 333:147, 1991
11. D'Andrea AD: Hematopoietic growth factors and the regulation of differentiative decisions. *Curr Opin Cell Biol* 6:804, 1994
12. Budel LM, Dong F, Lowenberg B, et al: Hematopoietic growth factor receptors: structure variations and alternatives of receptor complex formation in normal hematopoiesis and in hematopoietic disorders. *Leukemia* 9:553, 1995 [PMID 7723384]
13. Kwon EM, Sakamoto KM: The molecular mechanism of action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Investig Med* 44:442, 1996 [PMID 8952224]
14. Avalos BR: Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood* 88:761, 1996
15. Yoshida Y, Anzai N, Kawabata H: Apoptosis in normal and neoplastic hematopoiesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 22:1, 1996
16. Dale DC, Liles WC, Summer WR, et al: Review: granulocyte colony-stimulating factor-role and relationships in infectious disease. *J Infect Dis* 172:1061, 1995 [PMID 7561181]
17. Adamson J: Erythropoietin, iron metabolism, and red blood cell production. *Semin Hematol* 33:5, 1996
18. Lodish HF, Hilton DJ, Klingmuller U: The erythropoietin receptor: biogenesis, dimerization, and intracellular signal transduction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 60:93, 1995
19. Dunn CJ, Markham A: Epoetin beta: a review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 51:299, 1996 [PMID 8808169]
20. Cazola M, Ponchio L, Pedrotti C, et al: Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy. *Haematologica* 81:434, 1996
21. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al: Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy: overview of four clinical trials. *Ann Intern Med* 117:739, 1992 [PMID 1416576]
22. Henry DH III, Thatcher N: Patient selection and predicting response to recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients. *Semin Hematol* 33:2, 1996
23. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, et al: Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 55:739, 1996 [PMID 8984939]

24. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 334:619, 1996 [PMID 8592524]
25. Kaushansky K: Thrombopoietin: in vitro predictions, in vivo realities. *Am J Hematol* 53:188, 1996
26. Choi ES, Hokom MM, Chen JL, et al: The role of megakaryocyte growth and development factor in terminal stages of thrombopoiesis. *Br J Haematol* 95:227, 1996 [PMID 8904874]
27. Meng YG, Martin TG, Peterson ML, et al: Circulating thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic patients, including cancer patients following chemotherapy, with or without peripheral blood progenitor cell transplantation. *Br J Haematol* 95:535, 1996
28. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al: Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 88:1907, 1996 [PMID 8822908]
29. Price TH, Chatta GS, Dale DC: Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal and elderly humans. *Blood* 88:335, 1996
30. Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G, et al: Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood* 84:1737, 1994 [PMID 7521686]
31. Cebon J, Layton JE, Maher D, et al: Endogenous haemopoietic growth factors in neutropenia and infection. *Br J Haematol* 86:265, 1994 [PMID 7515265]
32. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5592, 1994 [PMID 8202532]
33. Kaye JA: Clinical development of recombinant human interleukin-11 to treat chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 3:209, 1996
34. Glaspy J: Clinical applications of stem cell factor. *Curr Opin Hematol* 3:223, 1996
35. Mamikawa R, Muench MO, Roncarolo MG: Regulatory roles of the ligand for Flk2/Flt3 tyrosine kinase receptor on human hematopoiesis. *Stem Cells* 14:388, 1996
36. Sarma U, Flanagan AM: Macrophage colony-stimulating factor induces substantial osteoclast generation and bone resorption in human bone marrow cultures. *Blood* 88:2531, 1996 [PMID 8839845]
37. Egan RW, Umland SP, Cuss FM, et al: Biology of interleukin-5 and its relevance to allergic disease. *Allergy* 51:71, 1996 [PMID 8738511]

38. Babior BM, Gode DW: Production, distribution, and fate of neutrophils. Williams Hematology, 5th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 773
39. Jackson CW, Arnold JT, Pestina TI, et al: Megakaryocyte biology. Thrombopoiesis and Thrombopoietins. Kuter DJ, Hunt P, Sheridan W, et al, Eds. Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997, p 3
40. Jones KM, Unger EC, Granstrom P, et al: Bone marrow imaging using STIR at 0.5 and 1.5 T. Magn Reson Imaging 10:169, 1992
41. Siegel MJ, Luker GG: Bone marrow imaging in children. Magn Reson Imaging Clin N Am 4:771, 1996 [PMID 8832854]

Figuras

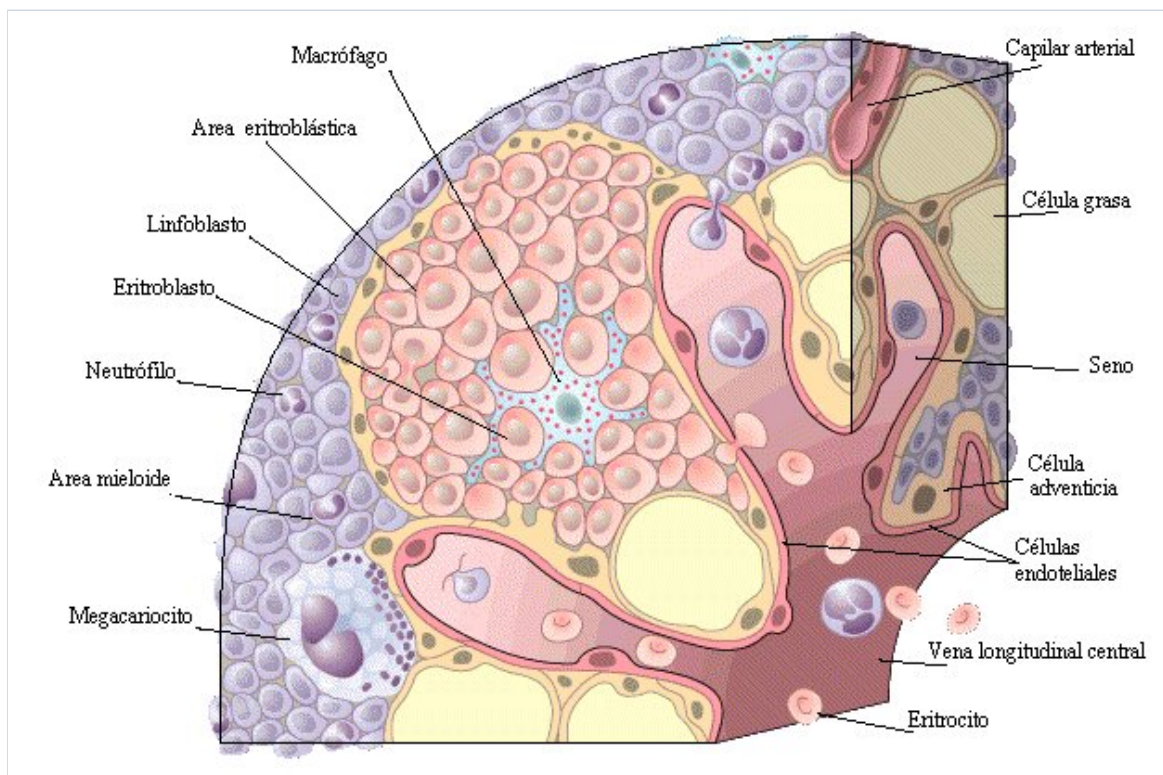


Figura 1 Estructura de la médula ósea Arquitectura de la médula ósea, que muestra varios tipos de células.

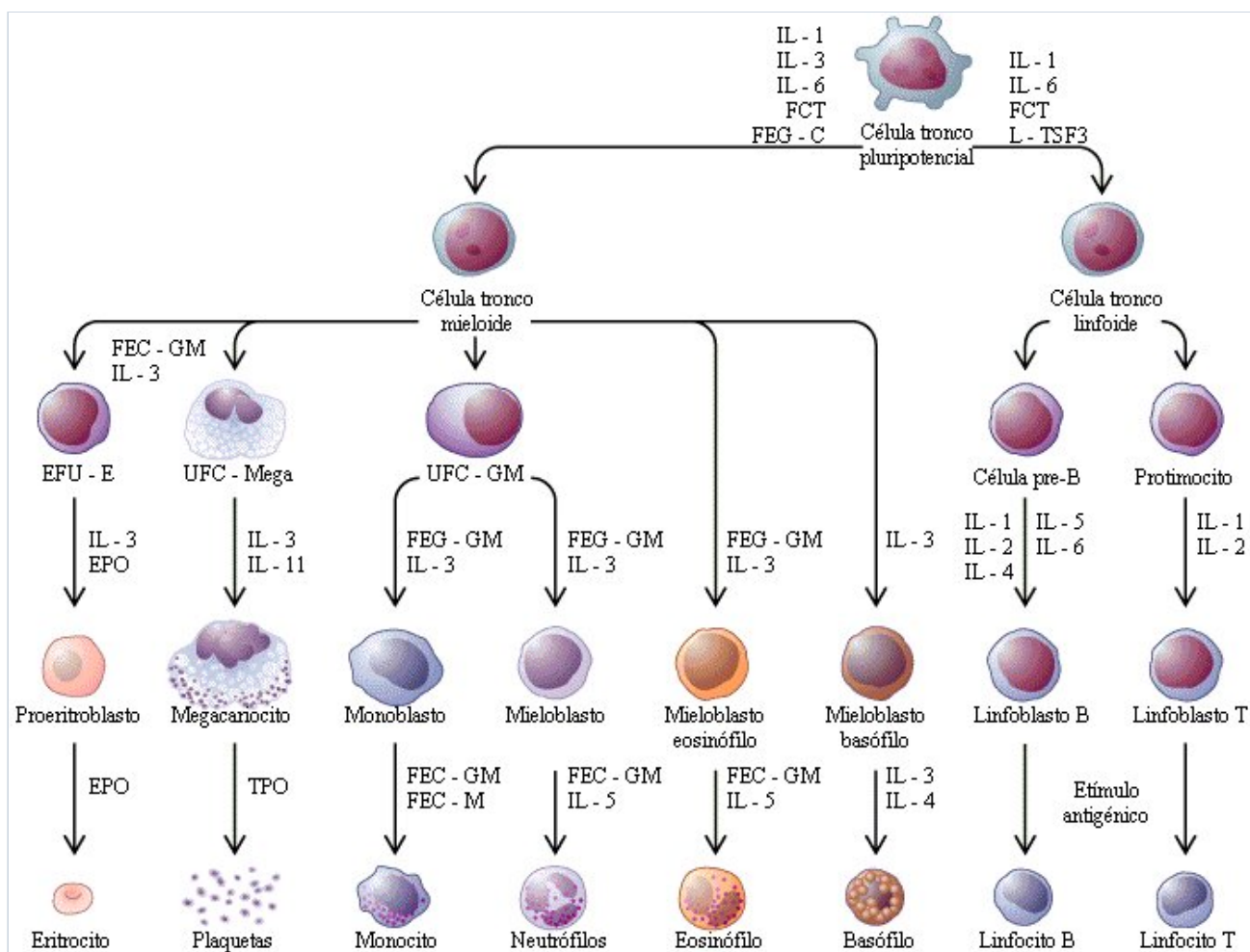


Figura 2 Patrones de desarrollo de las células sanguíneas Patrón de desarrollo de los diversos tipos de células sanguíneas en la médula ósea. (Abreviaturas: EFC-E: estallido formador de colonias eritroides, UFC-GM: unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos, UFC-mega: unidad formadora de colonias de megacariocitos, EPO: eritropoyetina, L-TSF3: ligando de tirosina cinasa semejante a fms 3, FEC-G: factor estimulador de colonias de granulocitos, FEC-GM: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, IL: interleucina, FEC-M: factor estimulador de colonias de macrófagos, TPO: trombopoyetina, FCT: factor de células tronco)

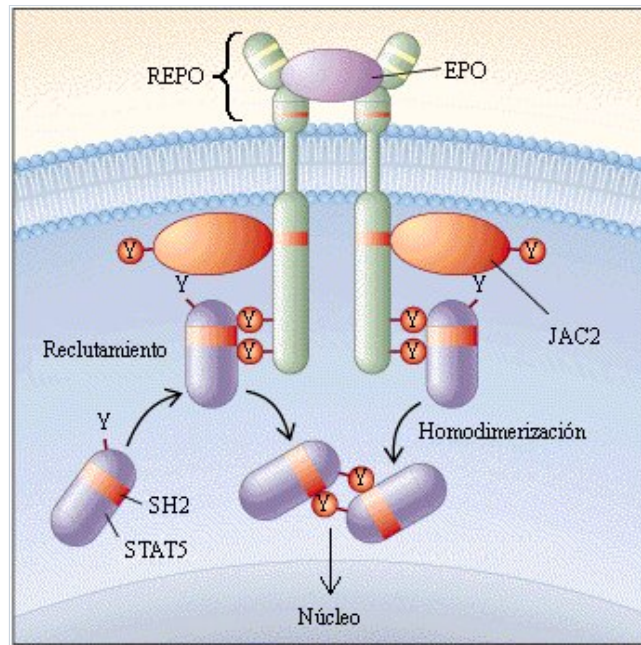


Figura 3 Mecanismos de proliferación celular Modelo de la forma como los factores de crecimiento hematopoyético interactúan con sus receptores para iniciar la proliferación celular. (Abreviaturas: EPO: eritropoyetina, JAK2: cinasa Janus 2, SH2: homología Src 2, STAT5: transductor de señales y activador de transcripción 5)

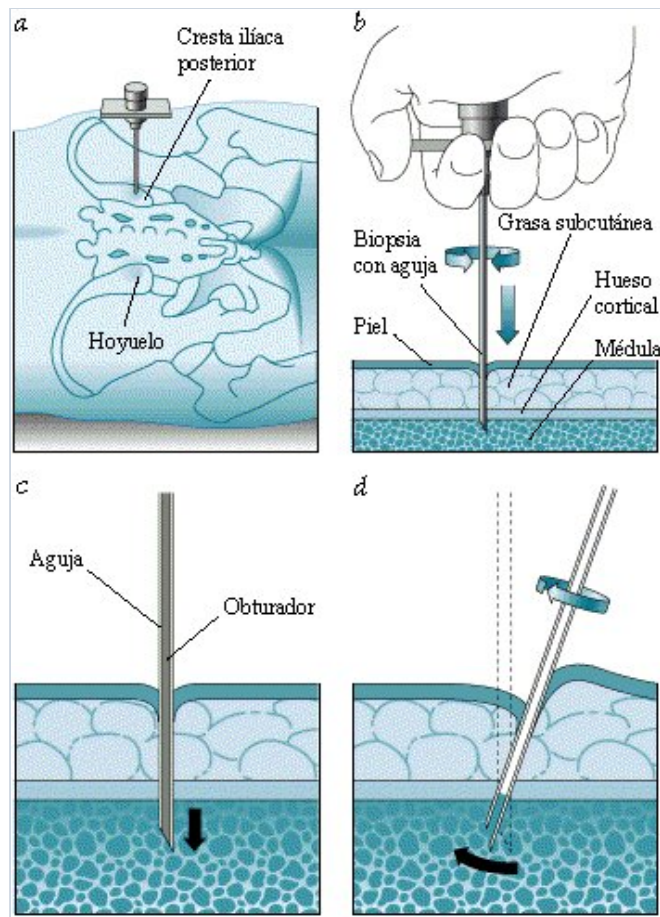


Figura 4 Aspirado y biopsia de la médula ósea (a) La cresta iliaca posterior es el sitio habitual de toma de la muestra. (b) La aguja se coloca a través de la piel dentro del espacio medular, (c) se aspira la muestra de médula, y (d) se retira con cuidado la muestra de biopsia.

Función del eritrocito y trastornos del metabolismo del hierro

II FUNCION DEL ERITROCITO Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

DR. GARY M. BRITTENHAM

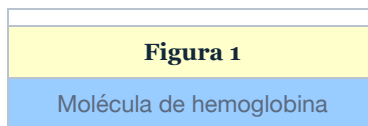
Función del eritrocito

La función principal del eritrocito es el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos periféricos para su utilización y del bióxido de carbono a los pulmones para su excreción.^{1,2} El eritrocito maduro dedica más del 95 por ciento de su proteína intracelular, la hemoglobina, a esta tarea. La hemoglobina, que es la molécula transportadora del oxígeno, se une a las moléculas de oxígeno en el ambiente de alta tensión de oxígeno de los alveolos pulmonares y libera moléculas de oxígeno en los tejidos periféricos en donde la tensión de oxígeno es baja. En el eritrocito, se encuentra dentro de una bicapa lípida sostenida por un citoesqueleto que determina la forma bicóncava y discoide de esta célula. La forma del eritrocito optimiza el paso de la célula a través del sistema circulatorio y permite la aposición de los eritrocitos y las células parenquimatosas a través del delgado endotelio de los capilares, lo que facilita el intercambio de oxígeno y bióxido de carbono. Sin eritrocitos, la sangre del plasma transportaría solo alrededor de 5 ml de O₂/L, pero con una hemoglobina normal la sangre total puede transportar alrededor de 200 ml de O₂/L.²

ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

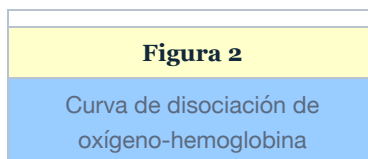
La hemoglobina, que tiene un peso molecular de 64,400 daltons, es un tetrámero compuesto de dos pares de cadenas polipeptídicas globinas diferentes con un grupo hem, la ferroprotoporfirina IX, unido en forma covalente a un sitio específico en cada cadena.³ La principal hemoglobina adulta, la hemoglobina A, está formada por un par de cadenas α (cada una conteniendo 141 aminoácidos) y un par de cadenas β (cada una con 146 aminoácidos), y se expresa como $\alpha_2\beta_2$. Su estructura tridimensional es esférica, con un solo eje de asimetría y los cuatro grupos hem en surcos colocados equidistantes alrededor de la superficie de la molécula.⁴ La configuración deoxi de la hemoglobina se estabiliza por uniones intra e intercadenas, algunas de estas dependen de la unión de protones y otras de la presencia de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Estas uniones se rompen en forma secuencial durante la oxigenación. Con la unión de una molécula de oxígeno a un grupo hem cada subunidad α o β no unida sufre un cambio en su estructura terciaria, lo que produce un cambio en la configuración de toda la molécula de hemoglobina [ver figura 1]. Estos cambios de conformación producen un aumento en la afinidad por oxígeno del resto de las subunidades no unidas, un fenómeno denominado cooperatividad o interacción hem-hem.^{5,6} Por el contrario, si el oxígeno es liberado de un hem en la oxihemoglobina, el resto de los sitios unidos sufren cambios que disminuyen su afinidad por el oxígeno, facilitando la liberación de esta molécula. Estos cambios conformacionales son también los responsables de la menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno al disminuir el pH, el llamado efecto Bohr.³ La oxigenación disminuye los valores K de los grupos ácidos en residuos específicos de aminoácidos, liberando alrededor de 2.8 protones por molécula de hemoglobina. El efecto Bohr es fisiológicamente benéfico tanto en los pulmones, en donde la liberación de bióxido de carbono aumenta el pH,

aumentando la afinidad por oxígeno y su captación, como en los tejidos, en donde la captación del bióxido de carbono disminuye el pH, reduciendo la afinidad por oxígeno y facilitando su liberación.



CURVA DE DISOCIACION DE OXIGENO-HEMOGLOBINA

La curva de disociación de oxígeno-hemoglobina [ver figura 2] es una gráfica del equilibrio entre el oxígeno y la hemoglobina a varias tensiones de oxígeno (PO_2). La forma sigmoidea de la curva, que es resultado de la interacción entre las subunidades de la hemoglobina humana, tiene ventajas fisiológicas.¹⁻³ En los pulmones, con una presión parcial de oxígeno de alrededor de 90 mm Hg, la hemoglobina está saturada al 97 por ciento. Después de dejar el oxígeno en los tejidos, a una PO_2 de alrededor de 40 mm Hg en la sangre venosa mixta, la saturación de la hemoglobina es de 75 por ciento. Por lo tanto, se libera una cantidad relativamente grande de oxígeno con una disminución discreta en la tensión de oxígeno. La P_{50} , que es la presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada a la mitad, es una medida útil de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno: a mayor afinidad menor P_{50} . En condiciones fisiológicas (i.e., temperatura de 37°C [98.6°F], pH de 7.40, 2,3-DPG de 5 mmol/L y tensión de bióxido de carbono [PCO_2] de 40 mm Hg), la P_{50} de la sangre del adulto normal es de 26 ± 1 mm Hg. La P_{50} disminuye (se desplaza a la izquierda) con el aumento en el pH, la reducción en el 2,3-DPG o la reducción en la temperatura.



EFFECTOS DEL 2,3-DIFOSFOGLICERATO

El producto intermedio de la glucólisis, 2,3-DPG, un anión con carga importante, está presente en los eritrocitos maduros en una concentración de 4 a 5 mmol/L, aproximadamente la misma concentración celular que la hemoglobina. Una molécula de 2,3-DPG se une a una molécula de desoxihemoglobina en el hueco formado por los extremos amino de las cadenas β , reduciendo la afinidad del oxígeno por la hemoglobina al estabilizar la conformación desoxi¹⁻³ sin alterar la interacción o el efecto Bohr. El trifosfato de adenosina (ATP) se une a la hemoglobina en forma semejante, pero la mayoría del ATP intracelular forma un complejo con Mg^{2+} , que bloquea la reacción con la desoxihemoglobina. Como resultado, el 2,3-DPG es el regulador alostérico cuantitativamente más importante de la afinidad por el oxígeno.² En presencia de hipoxia (por anemia aguda, enfermedad cardiopulmonar, otros trastornos o exposición súbita a altitudes elevadas), la concentración de 2,3-DPG aumenta en horas, incrementando la P_{50} . El desplazamiento de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina a la derecha facilita la entrega de oxígeno a los tejidos, pero a costa de disminuir su adquisición en los pulmones. Los aumentos en el 2,3-DPG pueden ayudar a adaptarse a corto plazo al estrés hipóxico si el aporte de oxígeno es

abundante y la reserva cardiopulmonar robusta. A altitudes elevadas, cuando el sistema cardiovascular es incapaz de satisfacer en forma eficaz la mayor demanda circulatoria, o en otras circunstancias patológicas, el aumento en la cantidad de 2,3-DPG puede ser contraproducente.

APORTE DE OXIGENO A LOS TEJIDOS

El eritrocito circulante es un elemento crucial en el transporte de oxígeno a los tejidos, pero una variedad de otros componentes fisiológicos deben funcionar también en forma integrada para proporcionar un aporte adecuado de oxígeno.² El volumen y la viscosidad de la sangre afectan el aporte de oxígeno. La concentración de eritrocitos circulantes depende, en parte, de la actividad eritropoyética, que a su vez es regulada por la producción renal de eritropoyetina. Otros componentes importantes incluyen la tensión de oxígeno en el ambiente, los factores pulmonares que influyen en la oxigenación y la ventilación, factores cardiovasculares como el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional y la magnitud de oxígeno que no se libera en los tejidos.

TRANSPORTE DE BIOXIDO DE CARBONO

La hemoglobina se une al bióxido de carbono después de dejar oxígeno en los tejidos. La mayoría del bióxido de carbono de los capilares tisulares es transportado a los pulmones como bicarbonato, y alrededor de un 10 por ciento es transportado como un complejo carbamino unido en forma reversible a los grupos aminoterminales de las cadenas de globina. La desoxihemoglobina tiene mayor afinidad por el bióxido de carbono que la oxihemoglobina, lo que facilita su transporte desde los tejidos para eliminarse en el pulmón.

Trastornos del metabolismo del hierro

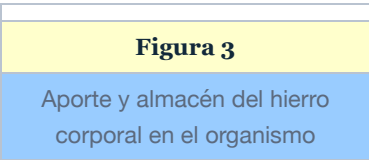
Todas las células del organismo requieren hierro. En el metabolismo humano el hierro se usa para transportar y almacenar oxígeno, transportar electrones y actuar como el elemento catalítico cuantitativamente más importante, con funciones cruciales en el metabolismo oxidativo y en el crecimiento y proliferación celular. En los humanos el hierro se encuentra casi en forma exclusiva como ión ferroso (Fe^{2+}) o férrico (Fe^{3+}) y puede cambiar con facilidad entre estos dos estados de oxidación. Debido a que estas formas del hierro son muy reactivas, casi siempre existe como un componente de complejos hierro-porfirina o metaloenzimas, o unido a proteínas especializadas de transporte o almacén. Estos compuestos evitan o limitan la aparición de hierro en forma no unida o inorgánica, evitando la participación del hierro en reacciones de producción de radicales libres que pueden lesionar los componentes celulares. Bajo condiciones fisiológicas, la cantidad de hierro en el organismo está controlada dentro de límites estrechos para evitar o su deficiencia o su exceso. Cuando existe deficiencia de hierro el organismo es incapaz de sintetizar suficiente cantidad de hem, otros complejos hierro-porfirina, metaloenzimas u otros compuestos que contienen hierro para realizar las funciones normales. Con la sobrecarga de hierro, el exceso puede provocar reacciones dañinas que causan daño progresivo y eventualmente letal a órganos vitales.

METABOLISMO DEL HIERRO

Normalmente la concentración de hierro en el organismo es de 40 mg Fe/kg de peso corporal en la mujer y alrededor de 50 mg Fe/kg en el hombre. La mayoría de este hierro es un componente de varios compuestos funcionales dedicados al transporte, entrega, utilización o consumo de oxígeno. La mayor proporción de hierro se

encuentra en el eritrón como hierro de la hemoglobina (28 mg/kg en mujeres y 32 mg/kg en hombres), dedicado al transporte y entrega de oxígeno. Se encuentran también cantidades pequeñas de hierro eritrón (<1mg/kg) en el hem y en enzimas no hem en eritrocitos en desarrollo.

El resto del hierro funcional se encuentra como hierro de mioglobina (4 mg/kg en mujeres y 5 mg/kg en hombres) en el músculo y en enzimas que contienen o dependen de hierro (1 a 2 mg/kg) en todas las células del organismo. Se depositan pequeñas cantidades de hierro dentro de ferritina en las células eritroides, pero el principal almacén de hierro (5 a 6 mg/kg en mujeres y 10 a 12 mg/kg en hombres) tiene lugar en hepatocitos y macrófagos del hígado, médula ósea, bazo y músculo [ver figura 3]. La pequeña cantidad de hierro en transporte (alrededor de 0.2 mg/kg) en el plasma y el líquido extracelular está unido a la proteína transferrina, que lleva el hierro para satisfacer las necesidades tisulares en todo el organismo.^{7,8}



El eritrón se define como la totalidad de elementos eritroides en todas las fases de desarrollo y los tejidos en los que se producen.¹ La mayoría del hierro en el organismo se localiza en el eritrón, y la mayoría del flujo diario de hierro pasa a través de este compartimiento. La vía predominante de flujo interno de hierro es unidireccional de la transferrina del plasma al eritrón, al sistema monocito-macrófago y después de regreso a la transferrina.

El flujo de hierro hacia y desde el eritrón constituye alrededor de las cuatro quintas partes del hierro que pasa a través del compartimiento de transferrina cada día. El reciclamiento eficaz del hierro de los eritrocitos recién destruidos o formados es una característica distintiva del metabolismo humano del hierro.

En condiciones fisiológicas, menos del 0.05 porciento del hierro corporal total se adquiere o pierde cada día. La eficacia con la que el hierro se recicla en el organismo es única, ningún otro animal conserva el hierro en forma tan eficaz. Fisiológicamente, el eritrón adquiere hierro de transferrina a través de un receptor específico de transferrina localizado en la superficie de la membrana de las células eritroides inmaduras. La mayoría de este hierro se usa para la síntesis de hemoglobina y después entra a la circulación en los eritrocitos. Pequeñas cantidades de hierro se almacenan en la ferritina (la proteína almacenadora de hierro), entran a enzimas que contienen hierro de las células eritroides inmaduras o se pierden en los productos de la eritropoyesis ineficaz.

Los eritrocitos viejos son fagocitados por macrófagos especializados en el bazo, la médula ósea y el hque regresan la mayoría del hierro eritroide catabolizado al compartimiento de transferrina, donde comienza su ciclo de nuevo. La fagocitosis de las células eritroides inmaduras y de los eritrocitos viejos explica la mayoría de todo el hierro almacenado que se encuentra en los macrófagos del hígado, médula ósea y bazo, ya que nada o casi nada de este hierro deriva de la transferrina.

Por el contrario, las células parenquimatosas del hígado pueden captar hierro de la transferrina o entregarlo a la misma. La quinta parte restante del hierro que se moviliza hacia y desde la transferrina corresponde a cantidades más o menos iguales de hierro absorbido y perdido, que se desplaza de los compartimientos de transferrina del

plasma y extravascular, se mueve hacia y desde los hepatocitos y se intercambia entre la transferrina extravascular y los tejidos parenquimatosos.

BALANCE DEL HIERRO

El balance del hierro es el resultado de la diferencia entre la cantidad de hierro que recibe y que pierde el organismo. Debido a que los humanos son incapaces de excretar el exceso de hierro, el balance está regulado fisiológicamente por el control de la absorción.⁹ Los dos principales factores que influyen en la absorción del hierro son el nivel de las reservas corporales de hierro y la magnitud de la eritropoyesis. Si la reserva de hierro aumenta la absorción disminuye y viceversa. La absorción aumenta al aumentar la actividad eritropoyética, en especial con la eritropoyesis ineficaz. El hierro de la dieta se absorbe principalmente por las células mucosas del duodeno y la porción superior del yeyuno. La base molecular para la absorción de hierro por las células mucosas de la porción superior del intestino delgado sigue siendo incierta, pero existen evidencias de un mecanismo mucina-mobilferrina-integrina.¹⁰

TRANSPORTE, ALMACEN Y REGULACION DEL HIERRO

Desde el punto de vista fisiológico, tres proteínas (transferrina, receptor de transferrina y ferritina) son responsables del transporte y almacén del hierro. A su vez, la expresión coordinada de estas tres proteínas está controlada por una cuarta clase de proteínas, las proteínas reguladoras del hierro (PRH). La transferrina es la proteína transportadora que proporciona el único medio fisiológico para el transporte de este elemento a las células. El receptor de transferrina es el receptor de la superficie celular que permite la entrada del complejo transferrina-hierro a las células. La ferritina, la proteína de almacén, proporciona un reservorio en la célula en el que puede depositarse el hierro hasta que se requiera para el metabolismo. Dentro de las células, la expresión del receptor de transferrina y de la ferritina está regulado por un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de proteínas de unión identificadas actualmente como proteínas reguladoras del hierro. Cada una de las proteínas principales ha sido aislada, purificada y caracterizada [ver figura 4].

Figura 4
Proteínas reguladoras del hierro

TRANSFERRINA

La transferrina [ver figura 4] transporta el hierro a los eritrocitos en desarrollo y a otras células del organismo, en especial las que están en crecimiento o proliferación.^{11,12} En los humanos el hepatocito es la fuente de casi toda la apotransferrina circulante, que se divide en porciones más o menos iguales entre el plasma y los líquidos extravasculares.

La apotransferrina es una glucoproteína transportadora con vida media de alrededor de ocho días,¹¹ después de entregar el hierro a las células, la apoferritina retorna con rapidez al plasma para funcionar de nuevo como transportadora. La apotransferrina es una glucoproteína de una sola cadena bilobular con dos lóbulos semejantes en los extremos N- y C-terminales.¹³ Debido a que un solo ión férrico puede unirse en cada lóbulo, existen cuatro

formas de la molécula: (1) apotransferrina, (2) transferrina monomérica, con un átomo de hierro unido al lóbulo N-terminal ($\text{Fe}_\text{N}\text{Tf}$), (3) transferrina monoférrica, con un átomo de hierro unido al lóbulo C-terminal ($\text{Fe}_\text{C}\text{Tf}$), y (4) transferrina diférrica (Fe_2Tf). La saturación de la transferrina es la proporción de sitios disponibles para unión de hierro en la transferrina que están ocupados por átomos de hierro, expresado en porcentaje. Las proporciones relativas de apotransferrina, transferrina monoférrica y transferrina diférrica son una función estocástica de la saturación de transferrina.

RECEPTOR DE TRANSFERRINA

El receptor de transferrina [*ver figura 4*] es la única vía de entrada fisiológica a la célula para el hierro unido a transferrina, y también ayuda a liberar el hierro de la transferrina para su uso en la célula.^{14,15} Los receptores de transferrina se localizan en la superficie de la membrana de todas las células nucleadas, en números que dependen de los requerimientos celulares de hierro. Para cada célula determinada, el determinante predominante del aporte de hierro a la célula es el número de receptores de transferrina expresados en la superficie de la célula. Por ello, el número de receptores de transferrina es más alto en las células de la médula eritroide, el hígado y la placenta. Desde el punto de vista estructural, el receptor de transferrina consiste en dos subunidades transmembrana glucoproteicas idénticas unidas por un puente disulfuro [*ver figura 4*]. La eficacia con la que el receptor de transferrina puede entregar el hierro unido a la transferrina depende del contenido de hierro de la transferrina. Cada subunidad puede fijar una molécula de transferrina, de modo que el receptor puede aceptar dos moléculas. El receptor dimérico puede entonces permitir la entrada de cuatro átomos de hierro si cada transferrina es diférrica o solo dos átomos de hierro si cada una es monoférrica. Tanto el pH como el contenido de transferrina determinan la magnitud de la afinidad del receptor de transferrina por la transferrina. A un pH fisiológico de 7.4, con suficiente transferrina con hierro para saturar los receptores disponibles, el receptor de transferrina casi no tiene afinidad por la apotransferrina, afinidad moderada por la transferrina monoférrica y la mayor afinidad por la transferrina diférrica (más de cuatro veces mayor que para la transferrina monoférrica).¹¹ Al disminuirse el pH a alrededor de 5, la afinidad del receptor de transferrina por la apotransferrina aumenta a una magnitud equiparable a la que tiene por la transferrina diférrica a un pH de 7.4.

FERRITINA

La ferritina [*ver figura 4*] es la principal proteína para almacén de hierro y tiene una vida media de alrededor de 60 horas (para ferritina hepática). Casi todas las células contienen ferritina, que funciona tanto como un sitio de almacén seguro para hierro como una reserva accesible que ha sido adquirida por la célula ante la existencia en exceso a sus necesidades metabólicas inmediatas. En consecuencia, las mayores cantidades de ferritina se encuentran en las células dedicadas al almacén de hierro (i.e., macrófagos y hepatocitos) y en las células con los mayores requerimientos para la síntesis de compuestos que contienen hierro (i.e., células eritroides en desarrollo).¹⁶ La apoferritina, que tiene un peso molecular de 440,000, es una concha esférica con radio de alrededor de 6 nm, cada molécula puede almacenar hasta 4,500 átomos de hierro en el interior en un centro polinuclear de hidrofosfato férrico. La proteína de apoferritina está formada por 24 subunidades oblongas que se denominan como H (pesadas, con un peso molecular de 21,100 daltons) y L (o ligeras, con un peso molecular de 19,700 daltons). Las subunidades tienen homología considerable, pero existe un sitio de ceruloplasmina en la subunidad H¹⁷ y no en la subunidad L. La abundancia relativa de subunidades H y L está determinada tanto por el tipo celular específico como por el estado férrico de la célula. El mayor número de subunidades L se encuentra en las células de tejidos que tienen función especializada de almacén de hierro, como el hígado y el bazo,¹⁸

mientras que existen más subunidades H en células de tejidos que no funcionan como depósitos de hierro, como el músculo cardíaco. Para un tipo específico de célula, se encuentra mayor proporción de subunidades L cuando es mayor el almacén de hierro. Estas observaciones sugieren que las ferritinas con mayor proporción de subunidades H son más activas en el metabolismo y que las que tienen mayor abundancia de subunidades L sirven para almacenar el hierro a más largo plazo.

PROTEINAS REGULADORAS DE HIERRO

Las proteínas críticas que permiten al hierro autorregular su disponibilidad intracelular son las proteínas reguladoras del hierro PRH1 y PRH2 [ver figura 4]. Las proteínas reguladoras del hierro son proteínas que unen ARN citoplásmico que funcionan en una forma de acción-*trans* sobre los ARNm que contienen un elemento que responde al hierro (ERH), una estructura reguladora de acción-*cis*.^{19,20} El ERH, que es el sitio de unión para las PRH, es una estructura en forma de pasador compuesta de una secuencia conservada de 28 nucleótidos. La región 3' no traducida del ARNm del receptor de transferrina, la región 5' no traducida del ARNm de la ferritina y el ARNm de la forma eritroide específica de la sintetasa de ácido d-aminolevulínico (AAL) contienen ERH.²⁰ Los tejidos que contienen PRH muestran diferencias importantes en la cantidad de PRH1 y PRH2. Los tejidos con la mayor cantidad de almacén de hierro, como el hígado y el bazo, tienen mayor cantidad de PRH1.²¹ Los tejidos con mayor utilización del hierro, como el corazón y el músculo esquelético, contienen la mayor cantidad de la PRH2.²²

Se ha encontrado que la PRH1 es la aconitasa citosólica²³ (hidro-lias de citrato [isocitrato]), una proteína con sulfuro de hierro que actúa enzimáticamente dentro del ciclo de Krebs en la interconversión de citrato a isocitrato. Dentro de la célula, la aconitasa existe en una forma citoplásmica (codificada por un gen en el cromosoma 9) y mitocondrial (codificada por un gen en el cromosoma 22). Tanto las formas citoplásmica como mitocondrial son enzimáticamente activas como enzima aconitasa, pero solo la forma citoplásmica puede funcionar como PRH. Un sitio específico (4Fe-4S) forma el sitio catalíticamente activo de la enzima aconitasa, en el que tres átomos de hierro se unen a la estructura de la proteína y el cuarto átomo se une a un azufre inorgánico en el sitio específico. Los cambios en la disponibilidad de hierro intracelular parecen alterar la conformación del sitio Fe-S, transformando de modo reversible la aconitasa enzimáticamente activa, que normalmente es incapaz de unirse al ARN con gran afinidad, en una forma que tiene gran afinidad de unión al ARN y que no tiene actividad de aconitasa. Estas conversiones permiten a la PRH1 monitorizar los cambios en la disponibilidad del hierro intracelular. La mayor cantidad de hierro intracelular aumenta las cantidades de PRH1 en la forma de baja afinidad de unión al ARN, disminuyendo la unión de la PRH1 al ERH. La reducción en el hierro intracelular disponible aumenta la cantidad de PRH1 en la forma de alta afinidad de unión al ARN, aumentando la unión de la PRH1 al ERH.

La PRH2 no tiene actividad de aconitasa, pero parece unirse al ERH con una afinidad indistinguible de la de la PRH1 y funcionar con la misma eficacia como represor de la traducción *in vitro*.²² La reducción en la disponibilidad de hierro intracelular aumenta la actividad de unión al ARNm de ambas PRH, pero por diferentes motivos.²⁴ El control de la PRH1 es principalmente postraducción, y el cambio de la forma de no unión (con actividad de aconitasa) a la forma de unión al PRH (sin actividad de aconitasa) produce poco cambio en la cantidad de PRH1. Por el contrario, la mayor actividad de unión al ARNm de la PRH2 es el resultado de síntesis *de novo*.²⁵ Las consecuencias de las diferencias en la distribución tisular y en los mecanismos de regulación del hierro de las PRH1 y PRH2 aún no se conocen, pero las dos PRH parecen funcionar de modo semejante como

sensores de la disponibilidad de hierro intracelular.²⁶

APORTE Y ALMACEN DE HIERRO EN LA CELULA

La transferrina, el receptor de transferrina y la ferritina actúan juntos para proporcionar hierro a la célula [ver figura 5].¹¹ Al inicio dos moléculas de transferrina (monoférrica o diférrica) se unen a un receptor de transferrina sobre la superficie celular. Con la eritropoyesis normal, la mayoría del aporte de hierro al eritrón es proporcionado por transferrina diférrica cuando la saturación de transferrina es de 33 por ciento o mayor. Con saturaciones de transferrina de 19 por ciento o menos la mayoría del hierro proviene de transferrina monoférrica. Ambas formas de transferrina aportan hierro a una saturación de 20 a 32 por ciento. El complejo hierro-transferrina-receptor de transferrina se agrega a otros complejos en un orificio cubierto por clatrin?, que después es translocado al interior de la célula como una vesícula cubierta. Después de que el clatrin? es separado, la vesícula sin cubierta se fusionan con otras vesículas para formar un endosoma multivesicular. El endosoma se acidifica hasta un pH de 5.6 por una bomba de protones mientras viaja en el interior de la célula. Con la caída en el pH, el receptor de transferrina sufre cambios de conformación que ayudan a liberar el hierro de la transferrina mono o diférrica. Aunque aún no se conocen los mecanismos moleculares que participan, el hierro dissociado es entonces transportado a través de la membrana endosómica para ser utilizado en la síntesis de compuestos que contengan hierro o para su almacén en la ferritina citoplásmica. En el endosoma a un pH ácido, la apotransferrina sin hierro se une en forma ávida al receptor de transferrina, y el complejo es transportado de regreso a la membrana celular en el endosoma. Aunque algunos endosomas se desvían hacia el aparato de Golgi para su resialilación y otros son reparados, la mayoría de los endosomas llegan en forma directa a la superficie celular y se fusionan con la membrana. El complejo apotransferrina-receptor de transferrina se expone entonces al pH de 7.4 del plasma, lo que causa pérdida de la afinidad de la apotransferrina por el receptor. La apotransferrina entra al reservorio circulante en el plasma y el receptor de transferrina está de nuevo disponible para unir a una transferrina que lleve hierro.¹¹

Figura 5
Mecanismos de aporte de hierro

REGULACION DE LA CAPTACION DE HIERRO EN LA CELULA Y SU ALMACEN POR PROTEINAS REGULADORAS DE HIERRO

Las PRH controlan la captación intracelular y el almacén del hierro al controlar la traducción en la síntesis del receptor de transferrina y de la ferritina.^{19,20} Las PRH1 y PRH2 responden en forma semejante a cambios en el hierro disponible dentro de la célula y parecen fijarse al ERH con igual avidez y eficacia.²⁶ La síntesis del receptor de transferrina se regula al controlar la estabilidad del ARNm citoplásmico del receptor de transferrina. Existen tres ERH en la región no traducida 3' (RNT3') del ARNm. Al unirse la PRH al ERH en la RNT3', la estabilidad del ARNm aumenta y se reduce su degradación citoplásmica. La cantidad de ARNm citoplásmico del receptor de transferrina aumenta, y la velocidad de síntesis del mismo también. Al incrementarse el número de receptores de transferrina en la superficie celular, la captación celular de hierro será mayor. La síntesis de ferritina esta regulada por un control en la traducción del ARNm de ferritina en el citoplasma. Existe un solo ERH en la región no traducida 5' (RNT5') del ARNm de la ferritina. Cuando este ERH en la RNT5' se une a una PRH, se detiene la traducción del ARNm de la ferritina. Al producirse menos ferritina disminuye el almacén de hierro y aumenta la

disponibilidad de hierro celular. Por lo tanto, los cambios en la cantidad de la PRH tienen efectos opuestos en la producción del receptor de transferrina y la ferritina. Si cae el nivel de hierro intracelular, la cantidad de PRH de alta afinidad aumenta. A mayor cantidad de PRH la unión a los ERH en la RNT3í estabiliza al ARNm del receptor de transferrina, aumentando la producción del receptor de transferrina y la disponibilidad de hierro intracelular. El aumento en las PRH también disminuye la síntesis de ferritina al unirse a la RNT5í del ARNm , disminuyendo el almacén de hierro y aumentando la disponibilidad de hierro intracelular. Por el contrario, el aumento en el hierro intracelular disminuye la cantidad de PRH de alta afinidad, disminuyendo la captación de hierro por la célula al reducir la síntesis de la proteína del receptor de transferrina y aumenta el almacén de hierro al incrementar la síntesis de proteína ferritina. De esta forma coordinada, las PRH actúan para conservar la disponibilidad de hierro intracelular al controlar la traducción en la síntesis de las proteínas encargadas de la captación y almacenamiento del hierro.^{19,20}

Evaluación de laboratorio del metabolismo del hierro

Se observan cambios característicos en la función, transporte y almacén de hierro al aumentar o disminuir su cantidad en el organismo [*ver figura 6 y tabla 1*]. Pueden usarse métodos tanto directos como indirectos para evaluar el estado corporal del hierro, pero ningún indicador o combinación de indicadores proporciona una forma óptima para evaluar al aporte y almacén del hierro en el organismo en todas las situaciones. Además, los métodos disponibles deben interpretarse tomando en cuenta como se afecta cada medida por la presencia concomitante de inflamación, infección, neoplasias, enfermedad hepática, deficiencia de ácido ascórbico o desnutrición.

Figura 6
Reservas y distribución del hierro

***Tabla 1* Cambios en las reservas y distribución del hierro al aumentar o disminuir el contenido de hierro corporal**

Condición	Hierro en la médula (0-6+)	Hierro en el hígado (μmol/g de peso seco)	Ferritina en plasma (μg/L)	Receptor de transferrina en plasma (mg/L)	Hierro en plasma (μg/L)	Saturación de transferrina (%)	Protoporfirina (μg/dl en eritrocitos)	Eritrocitos
Anemia por deficiencia de hierro [ver figura 6a]	0	<3.0	<12	<10	<40	<10	150	Microcíticos hipocrómicos
Depleción de las reservas de hierro [ver figura 6b]	o a trazas	3.0	<20	5.5	<115	<30	30	Normales
Reducción de las reservas de hierro [ver figura 6c]	1+	<10.0	<25	5.5	<115	30	30	Normales
Normal [ver figura 6d]	2-3+	15.0 ± 5.0	100 ± 60	5.5 ± 1.5	115 ± 50	35 ± 15	30	Normales
Aumento en las reservas de hierro, hemocromatosis asociada al HLA [ver figura 6e]	2-3+	100	1,000*	5.5	>150	>60	30	Normales
Aumento en las reservas de hierro, exceso de hierro por transfusiones [ver figura 6f]	4+	20	1,000	5.5	>150	>50	30	Normales
Exceso masivo de hierro, hemocromatosis asociada al HLA [ver figura 6g]	3-4+	500	4,000*	5.5	200	>60	30	normales
Exceso masivo de hierro , sobrecarga de hierro por transfusiones	6+	300	4,000	5.5	200	90	30	normales

* Puede ser normal en algunos pacientes

MEDIDAS DIRECTAS DEL ESTADO DEL HIERRO CORPORAL

Las medidas directas del hierro corporal proporcionan la manera cuantitativa de evaluar a este elemento y tienen una gran sensibilidad y especificidad. La flebotomía cuantitativa permite calcular las reservas de hierro que pueden mobilizarse para la producción de hemoglobina. Este método típicamente requiere la eliminación de alrededor de 500 ml de sangre una o dos veces por semana hasta que se agoten las reservas de hierro, lo que se indica por una reducción sostenida de la concentración de hemoglobina a menos de 10 g/dl sin que se continúen las flebotomías. El hierro almacenado y movilizado puede calcularse a partir de la cantidad de hierro de la hemoglobina extraído, corrigiendo por la diferencia entre las concentraciones inicial y final de hemoglobina y por la absorción de hierro de la dieta durante el periodo de flebotomía. La flebotomía cuantitativa puede ser útil para establecer el diagnóstico retrospectivo de hemocromatosis asociada al HLA en homocigotos y de otras formas de sobrecarga de hierro. Este método no puede usarse en la mayoría de las formas de anemia con exceso de hierro o en pacientes dependientes de transfusión, y no es útil en pacientes con reducción en la cantidad del hierro corporal. La aspiración y biopsia de médula ósea son de mayor utilidad en la evaluación de los pacientes con deficiencia de hierro u otras condiciones en las que se requiere evaluar el aporte de hierro para la eritropoyesis y las características morfológicas de la hematopoyesis. La tinción de la médula con azul de Prusia puede proporcionar información sobre (1) las reservas de hierro en los macrófagos al evaluar la cantidad de hemosiderina en la médula y (2) la morfología y proporción de sideroblastos en la médula (eritroblastos que contienen uno o mas gránulos positivos al azul de Prusia, que pueden identificarse por microscopía de luz). Si se requiere, puede medirse también el almacén de hierro en los macrófagos en una muestra de médula por medio de la determinación química del hierro no hem. El estudio de la médula ósea no proporciona datos sobre el grado de acúmulo de hierro en las células parenquimatosas, por lo que no suele ser útil en la evaluación de la sobrecarga de hierro. La biopsia hepática con determinación cuantitativa de hierro y estudio histoquímico es el mejor método para evaluar el hierro corporal en pacientes con todas las formas de sobrecarga sistémica de hierro.²⁷ En este grupo de pacientes, la determinación cuantitativa de la concentración de hierro no hem en el tejido hepático obtenido por biopsia es el método de referencia para la medición del acúmulo de hierro en el organismo. El examen del patrón de depósito de hierro en los hepatocitos y las células de Kupffer en la muestra de biopsia proporciona información sobre la magnitud relativa del acúmulo de hierro en las células parenquimatosas y los macrófagos. Aunque estos métodos directos para evaluar el estado del hierro pueden proporcionar resultados definitivos en las circunstancias apropiadas, todos son métodos invasivos que pueden ser inaceptables, incómodos y, en el caso de la biopsia hepática, riesgosos para los pacientes. Se han examinado varias alternativas no invasivas, incluyendo la determinación de la susceptibilidad magnética hepática,²⁸⁻³⁰ la tomografía computada,³¹ y la imagen por resonancia magnética,³² pero en la actualidad estos procedimientos están en fase de investigación.

CALCULO INDIRECTO DEL ESTADO DEL HIERRO CORPORAL

Comparados con los métodos directos de medición del hierro corporal, los métodos indirectos son menos cuantitativos y no son tan sensibles ni tan específicos porque todos los métodos indirectos se afectan por diversas condiciones. A pesar de estas limitantes, los indicadores indirectos son accesibles y requieren solo una muestra de sangre u orina. La concentración de ferritina en plasma es la medición más empleada como indicador indirecto de las reservas corporales de hierro.³³ En personas sanas, las concentraciones de ferritina en plasma suelen disminuir al disminuir la reserva de hierro y aumentan cuando éste se acumula [ver figura 6 y tabla 1].

Por el contrario, en personas con diversos padecimientos, la relación entre el hierro en plasma y el corporal puede estar muy alterado.³⁴ Por ejemplo, la deficiencia de ácido ascórbico puede disminuir la concentración de ferritina en plasma sin que cambien las reservas corporales de hierro. En ausencia de deficiencia de ácido ascórbico, y quizá de hipotiroidismo y desnutrición severa, una concentración de ferritina en plasma de menos de 12 µg/L es muy específica de deficiencia de hierro. Las concentraciones de ferritina en plasma que son normales o aumentadas pueden ser difíciles de interpretar porque la ferritina plasmática es un reactante de fase aguda, lo que significa que su síntesis y concentración plasmática aumenta con la infección, la inflamación, la enfermedad hepática aguda y crónica y las neoplasias. En algunos casos estos trastornos también provocan liberación de ferritina de células dañadas (en especial con hepatopatía o quimioterapia citotóxica) o interfieren con la depuración de la ferritina circulante. Este aumento en la ferritina del plasma puede ocultar la deficiencia de hierro o sugerir en forma falsa exceso del mismo. Se ha sugerido que la concentración máxima de ferritina en plasma en respuesta a un aumento en el hierro corporal es de alrededor de 4,000 µg/L, lo que quizá representa el límite fisiológico superior de síntesis.³⁵ Pueden presentarse concentraciones por arriba de 4,000 µg/L por la liberación de ferritina intracelular de células dañadas. La ferritina plasmática puede aumentar también por hemólisis y eritropoyesis ineficaz sin ningún cambio en las reservas corporales de hierro. Por último, también se encuentran concentraciones elevadas de ferritina sin sobrecarga de hierro en el recién reconocido síndrome de hieperferritinemia hereditaria y el de catarata congénita autosómico dominante.³⁶

La saturación de transferrina es el indicador indirecto más útil para investigar hemocromatosis ligada al HLA y otras formas de sobrecarga parenquimatosa de hierro²⁷ [ver figura 6 y tabla 1]. Los valores de saturación de transferrina por encima del 50 por ciento para las mujeres y del 60 por ciento para los hombres requieren de mayor investigación. Aunque útil como prueba de escrutinio, no refleja en forma cuantitativa las reservas de hierro del organismo. La labilidad de la saturación de transferrina, en especial en la hemocromatosis ligada al HLA temprana, posee otros problemas de interpretación. La saturación de transferrina también se altera por infección, inflamación, enfermedad hepática, neoplasias, quimioterapia citotóxica y otros trastornos. Por lo tanto, existen condiciones, como la enfermedad hepática, en las que la saturación de ferritina sérica y la saturación de transferrina pueden estar elevadas sin un aumento en la reserva de hierro del organismo. La saturación de transferrina disminuye tanto en la deficiencia de hierro [ver figura 6 y tabla 1] como en la anemia por inflamación crónica,³⁷ pero los valores de saturación de transferrina se superponen mucho en estas dos condiciones, lo que hace la medición de poca utilidad para distinguir entre ambos padecimientos.

La concentración del receptor de transferrina en plasma es una prueba nueva útil para detectar deficiencia de hierro en presencia de inflamación o infección.³⁸ El receptor de transferrina que se encuentra en el plasma circulante es una forma trucada del receptor de transferrina celular dimérico. El receptor de transferrina soluble corresponde al dominio citoplásmico N-terminal, que al parecer se desprende por acción proteolítica de la membrana celular. Se considera que la concentración del receptor de transferrina en plasma depende de la masa total del receptor tisular. En personas normales la mayoría de los receptores celulares de transferrina se encuentran en los precursores eritroides en la médula ósea, y la mayoría de los receptores solubles provienen de estas células eritroides. En consecuencia, la concentración del receptor de transferrina en plasma está determinada principalmente por la actividad de la médula eritroide. La concentración plasmática del receptor de transferrina está disminuida cuando existe hipoplasia (o aplasia) eritroide, como en el caso de la insuficiencia renal crónica o la anemia aplásica. Por el contrario, la concentración del receptor de transferrina en plasma aumenta en pacientes con hiperplasia eritroide, esto es, en pacientes con talasemia mayor, anemia de células falciformes y otros estados hemolíticos crónicos. En ausencia de hiperplasia eritroide, un aumento en la

concentración del receptor de transferrina proporciona un método útil para detectar la deficiencia de hierro tisular. La concentración del receptor de transferrina puede ser especialmente útil para distinguir la anemia por deficiencia de hierro de la anemia asociada con la inflamación crónica o la infección. Mientras que la concentración sérica de ferritina puede aumentar con niveles normales, disminuidos o ausentes de hierro en los pacientes con infección, inflamación o enfermedad hepática, la concentración del receptor de transferrina en plasma parece no afectarse por estos trastornos concomitantes. En estas circunstancias, la concentración del receptor de transferrina en plasma proporciona un indicador nuevo y aparentemente más confiable de la deficiencia de hierro.³⁹ La concentración del receptor de transferrina en plasma no es útil para diagnosticar sobrecarga de hierro.

La excreción urinaria de hierro con agentes quelantes, como la desferroxamina o el ácido dietilenetriamino penta-acético (DPTA), constituye otro indicador del estado del hierro en el organismo,⁷ que es especialmente útil para evaluar la sobrecarga de hierro. Después de administrar una dosis estándar de un agente quelante, existe considerable superposición de las tasas de excreción de hierro en la orina en las personas con reservas normales y en las que tienen reservas disminuidas, de modo que esta prueba no es útil para diagnosticar deficiencia de hierro. La medición de la excreción de hierro en orina en ocasiones puede ayudar a detectar la sobrecarga del mismo, pero este indicador puede verse influenciado por la deficiencia de ácido ascórbico, infecciones, inflamación, enfermedad hepática y otros padecimientos.

La protoporfirina zinc eritrocitaria es un indicador de la cantidad de hierro disponible en la médula ósea cuando se produjeron los eritrocitos circulantes.³⁹ El paso final en la biosíntesis del hem consiste en la inserción de un ión ferroso a una protoporfirina IX para producir el hem. En ausencia de hierro se inserta zinc, lo que origina una protoporfirina zinc, que persiste durante toda la vida del eritrocito. Como resultado, la concentración de protoporfirina zinc refleja el aporte de hierro a la médula eritroide durante las semanas previas. Como con algunos otros indicadores del estado del hierro, el aumento en la protoporfirina zinc eritrocitaria no tiene especificidad y es influenciada por varias condiciones que limitan el aporte de hierro, como la deficiencia de ácido ascórbico, la infección, la inflamación, la enfermedad hepática y las neoplasias. Los niveles de protoporfirina zinc también aumentan en muchas anemias sideroblásticas y, en especial, en la intoxicación crónica por plomo. La protoporfirina zinc eritrocitaria no es de utilidad en el diagnóstico de la sobrecarga de hierro, pero es útil como prueba de escrutinio para la intoxicación por plomo.

El examen de la sangre periférica no ayuda a detectar sobrecarga de hierro, que no produce alteraciones diagnósticas, y puede detectar cambios en la reducción del hierro corporal solo después de que la depleción de las reservas de hierro restringe el aporte de hierro para la eritropoyesis. Estas limitaciones se aplican cuando el frotis es examinado en forma visual o con el uso de instrumentos para determinar concentración de hemoglobina, hematocrito, índices eritrocitarios, distribución del volumen de los eritrocitos y cuenta de reticulocitos.⁸ Los cambios observados en la sangre periférica no son específicos de deficiencia de hierro y pueden ser también causados por cualquier trastorno que afecte la síntesis de hemoglobina, como la talasemia, la infección, la inflamación y las neoplasias.

Exceso de hierro

El exceso de hierro se origina de un aumento constante en el aporte de hierro en relación con los requerimientos, y causa cambios característicos en la función, transporte y almacén del hierro [ver figura 6 y tabla 1]. La

cantidad de hierro corporal suele controlarse en condiciones normales por regulación en la absorción dietética de hierro. Se desarrolla exceso de hierro en condiciones que modifican o superan la regulación de la absorción del ión en el intestino [ver tabla 2]. Debido a que los humanos no tienen una forma fisiológica de eliminar el exceso de hierro, cualquier incremento persistente en la ingesta puede eventualmente causar exceso de hierro. Independientemente de la causa del acúmulo del hierro, cuando la cantidad del mismo excede la capacidad del organismo para secuestrar el exceso se desarrolla daño tisular potencialmente letal. Las características precisas de las consecuencias patológicas de la sobrecarga de hierro son resultado, en parte, de la magnitud de la carga de hierro corporal, la velocidad a la que ha ocurrido el aumento, la distribución específica del exceso del ión entre los sitios de almacén en macrófagos y los depósitos, potencialmente más dañinos, en células parenquimatosas, y la coexistencia de condiciones que pueden disminuir (v.gr., deficiencia de ácido ascórbico) o pueden empeorar (v.gr., uso de alcohol o hepatitis) la evolución. Las consecuencias más comunes de la sobrecarga de hierro incluyen enfermedad hepática, enfermedad pancreática asociada con diabetes mellitus, trastornos endócrinos asociados con insuficiencia gonadal, disfunción cardíaca, artropatía y, en ocasiones, alteraciones neurológicas y psicológicas.

Tabla 2 Causas de exceso de hierro

Aumento en la absorción de hierro

- Hemocromatosis hereditaria (asociada al HLA)
- Anemias con exceso de hierro (anemias refractarias con médula eritroide hiper celular)
- Enfermedad hepática crónica (cirrosis, derivación portocava)
- Porfiria cutánea tarda
- Deficiencia de apoceruloplasmina familiar
- Defectos congénitos (atransferrinemia y otros padecimientos)
- Exceso de hierro en la dieta en africanos*
- Ingestión de hierro medicinal (?)

Exceso de hierro parenteral

- Exceso de hierro por transfusiones
- Exceso de hierro inadvertido por inyecciones terapéuticas

Exceso de hierro perinatal

- Tirosinemia hereditaria
- Síndrome cerebrohepatorrenal
- Hemocromatosis perinatal

Secuestro focal de hierro

- Hemosiderosis pulmonar idiopática
- Hemosiderosis renal
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz

* Puede tener un componente genético

Puede ocurrir mayor absorción de hierro por un control anormal en su absorción aún cuando la dieta contenga cantidades normales de hierro biodisponible, como en la hemocromatosis hereditaria (asociada al HLA), o por una dieta con tanto exceso de hierro biodisponible que supera los mecanismos de control, como en el exceso dietético de hierro que ocurre en africanos.

Hemocromatosis hereditaria (asociada al HLA)

La hemocromatosis hereditaria es la causa más común de sobrecarga de hierro en los Estados Unidos. Hasta el 10 por ciento de la población es heterocigota para esta condición, y se cree que el estado homocigoto afecta hasta al 0.5 por ciento de la población, o alrededor de un millón de personas.^{27,40} En este trastorno el defecto genético depende de una alteración en el control de la absorción de hierro que causa un aumento inapropiado en la captación del mismo, con incremento progresivo en las reservas corporales. El exceso de hierro tiene un patrón de depósito principalmente parenquimatoso al inicio, sobre todo en los hepatocitos, y subsecuentemente el hierro se acumula en páncreas, corazón y otros órganos.²⁷ Es característico que el hierro de los macrófagos en la médula ósea puede ser normal o incluso estar disminuido a pesar de un depósito parenquimatoso importante [ver figura 6 y tabla 1]. En los homocigotos que presentan hemocromatosis ligada al HLA en la edad media o después, la tétrada clásica de signos clínicos consiste en enfermedad hepática, diabetes mellitus, pigmentación cutánea y falla gonadal.⁴¹ Se desarrolla insuficiencia cardíaca en alrededor del 10 a 15 por ciento de los homocigotos no tratados. Con menos frecuencia, los pacientes más jóvenes con hemocromatosis presentan alteraciones cardíacas y falla gonadal como signos clínicos iniciales.⁴² Las reservas de hierro corporal suelen haber aumentado de la cantidad normal de 1 g o menos a 15 o 20 g o más cuando ocurren los síntomas de daño parenquimatoso, por lo general en la edad media o tardía.⁴³ Los aumentos adicionales en el hierro corporal pueden ser fatales, aunque algunos pacientes son capaces de tolerar una reserva total de hierro de hasta 40 a 50 g. Los factores ambientales, incluyendo el contenido de hierro de la dieta y el uso de alcohol, pueden influir mucho en la velocidad y severidad del daño orgánico.⁴⁴ En los heterocigotos la hemocromatosis ligada al HLA se expresa en forma incompleta, y solo alrededor del 25 por ciento de estas personas sufren un aumento leve y aparentemente inofensivo en las reservas de hierro, con cantidades totales de 4 o 5 g.²⁹ Se ha reportado un exceso más importante de hierro en los pacientes heterocigotos para hemocromatosis con esferocitosis hereditaria coexistente, pero el efecto de un alelo para hemocromatosis sobre la reserva de hierro es incierta en la anemia sideroblástica idiopática y en otros trastornos hereditarios o adquiridos.

La detección de la hemocromatosis ligada al HLA aún depende de la expresión fenotípica de la enfermedad. Aún no se ha identificado el gen responsable, y el análisis directo del ADN genómico no es factible como medio para identificar a los homocigotos. El locus de la hemocromatosis está unido en forma estrecha al locus del HLA-A en el brazo corto del cromosoma 6. Por lo tanto, si se identifica un individuo afectado (probando), puede usarse la tipificación del HLA para clasificar los genotipos de los familiares en primer grado como normales, heterocigotos u homocigotos. En cambio, la tipificación del HLA no es útil como instrumento de escrutinio de población porque los haplotipos HLA específicos ligados al locus de la hemocromatosis pueden ser diferentes en cada familia. Para propósitos de escrutinio, la medición del hierro en plasma, la saturación de transferrina y la ferritina en plasma²⁷ proporcionan el mejor medio indirecto para estudiar a personas que son homocigotas para la hemocromatosis ligada al HLA, aunque debe reconocerse que la ferritina en plasma puede ser normal en un pequeño número de

pacientes con hemocromatosis ligada al HLA.⁴⁵ Si cualquiera de estas medidas es anormal, está indicada una evaluación posterior. La biopsia hepática permite un diagnóstico definido de la hemocromatosis ligada al HLA.²⁷ La evaluación debe incluir determinación cuantitativa de la concentración de hierro no hem, evaluación histoquímica del patrón de depósito de hierro y evaluación patológica de la lesión tisular. El cálculo del índice hepático de hierro (la concentración hepática de hierro [expresada como $\mu\text{mol Fe/g}$ de tejido hepático en peso seco] dividida entre la edad del paciente [expresada en años])⁴⁶ puede ser útil para distinguir a los homocigotos para la hemocromatosis asociada al HLA de los heterocigotos o de los pacientes con aumento en el hierro corporal asociado con enfermedad hepática crónica (por lo general alcohólica). Es típico encontrar aumento en el índice de hierro hepático a 2.0 o más en las personas con hemocromatosis asociada al HLA homocigotas, mientras que el índice suele ser menor de 1.8 en los heterocigotos y menos de 1.4 en los pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. En ciertos casos puede usarse la flebotomía cuantitativa para establecer el diagnóstico de estado homocigoto en forma retrospectiva si se eliminan más de 5 g de hierro. Siempre que se establezca el diagnóstico de hemocromatosis es obligatorio evaluar a los familiares con riesgo de la enfermedad. El escrutinio debe incluir no solo a los hermanos, sino también a los padres e hijos por la posibilidad de parejas homocigotas-heterocigotas. En estos estudios familiares puede ser útil la tipificación del HLA.

Tratamiento de la hemocromatosis asociada al HLA El tratamiento de elección para la hemocromatosis asociada al HLA es la flebotomía para reducir y mantener el hierro corporal en niveles normales o casi normales. En los pacientes con hemocromatosis asociada al HLA e insuficiencia cardíaca se ha sugerido el uso de flebotomía y tratamiento quelante. El tratamiento con flebotomías debe iniciarse en cuanto se hace el diagnóstico de estado homocigoto para la enfermedad, su postergación solo aumenta el riesgo de daño orgánico por exceso de hierro. El programa de flebotomía debe eliminar 500 ml de sangre (conteniendo 200 a 250 mg de hierro) una vez por semana o, en pacientes con exceso importante, dos veces por semana,⁴⁷ hasta que el paciente tenga deficiencia de hierro. Antes de cada flebotomía debe medirse el hematocrito o la hemoglobina. Al principio estos deben disminuir alrededor de 10 por ciento de sus valores iniciales, pero después pueden aumentar al aumentar la velocidad de la eritropoyesis para satisfacer las demandas de la flebotomía. Debe medirse en forma regular la ferritina, el hierro y la saturación de transferrina, para vigilar el progreso en la eliminación del hierro. Al eliminar hierro la concentración de ferritina en plasma disminuirá en forma progresiva, pero el hierro y la saturación de transferrina permanecerán elevados hasta que las reservas estén casi agotadas. Por último, cuando se ha eliminado todo el hierro acumulado la ferritina disminuirá a menos de 12 $\mu\text{g/L}$, el hierro y la saturación de transferrina caerán y la concentración de hemoglobina disminuirá a menos de 10 g/dl durante dos semanas sin otra flebotomía. Para ilustrar qué tanto tiempo puede requerirse el tratamiento, si la reserva inicial de hierro es de 25 g, su eliminación total con flebotomías semanales puede necesitar de dos años o más. Después de haber terminado la eliminación del hierro se requiere un programa de por vida de flebotomías de mantenimiento para evitar su reacúmulo. Típicamente se necesitan flebotomías de 500 ml cada tres a cuatro meses. El objetivo de la flebotomía de mantenimiento debe ser mantener una saturación de transferrina normal con una concentración de ferritina en plasma de menos de alrededor de 50 $\mu\text{g/L}$.

La concentración de hierro no hem hepático es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cirrosis en la hemocromatosis asociada al HLA. En ausencia de hepatopatía alcohólica, no suele desarrollarse fibrosis o cirrosis hasta que el hierro almacenado en el hígado alcanza una concentración de 400 $\mu\text{mol Fe/g}$ de hígado en peso seco (rango normal: alrededor de 3 a 30 $\mu\text{mol Fe/g}$ de hígado en peso seco).⁴⁶ Si el tratamiento con flebotomía elimina la carga de hierro antes que se desarrolle cirrosis la esperanza de vida para el paciente es normal.⁴³ Si por el contrario ya existe cirrosis, el riesgo de carcinoma hepatocelular aumenta en más de 200 veces. En la

hemocromatosis asociada al HLA se desarrollan hepatomas casi en forma exclusiva en los pacientes con cirrosis hepática, siendo la causa de muerte en el 20 a 30 por ciento de estos pacientes, incluso después de la eliminación exitosa del exceso de hierro. En la actualidad la cirrosis y el carcinoma hepatocelular son las dos principales causas de muerte en la hemocromatosis asociada al HLA.⁴⁸ Casi siempre está indicado el tratamiento con flebotomías para los pacientes con hemocromatosis asociada al HLA, incluso si ya existe cirrosis o daño orgánico, porque puede detenerse la progresión de la enfermedad e incluso mejorar parte de la disfunción orgánica.

Anemias con exceso de hierro

En los pacientes con el grupo heterogéneo de padecimientos clasificados como anemias con exceso de hierro, puede desarrollarse sobrecarga severa de hierro como resultado de una mayor absorción gastrointestinal del mismo.⁴⁹ Cualquier transfusión de eritrocitos que reciban estos pacientes contribuye al acúmulo del hierro. Estas anemias por acúmulo de hierro pueden ser heredadas o adquiridas, pero todas parecen tener en común una importante hiperplasia eritroide con eritropoyesis ineficaz marcada. Las anemias con sobrecarga de hierro incluyen anemia diseritropoyética congénita, deficiencia de piruvato cinasa, talasemia mayor (anemia de Cooley) y talasemia intermedia, talasemia- δ con hemoglobina E, diversas formas de anemia sideroblástica, algunas anemias mielodisplásicas y varios otros trastornos anémicos en los que se altera la incorporación del hierro a la hemoglobina. Debido a que la magnitud de la eritropoyesis ineficaz, y no la severidad de la anemia, parece determinar la velocidad de acúmulo de hierro, puede desarrollarse sobrecarga severa de hierro en pacientes con anemia solo leve. Las manifestaciones clínicas y la patología que puede desarrollarse en pacientes con anemias con exceso de hierro es semejante a las de la hemocromatosis asociada al HLA, incluyendo enfermedad hepática, diabetes mellitus, trastornos endócrinos y disfunción cardíaca.

Otras formas de exceso de hierro causadas por aumento en la absorción

Algunos pacientes con hepatopatía crónica, incluyendo los que tienen cirrosis alcohólica y con derivación portocava,⁴⁶ pueden sufrir grados leves o moderados de exceso de hierro como resultado de mayor absorción del hierro de la dieta. Los mecanismos responsables de la mayor captación gastrointestinal de hierro no se han identificado, aunque se han propuesto como factores etiológicos a la eritropoyesis ineficaz y a la hiperferremia asociada con alteraciones sideroblásticas y del folato inducidas por alcohol.⁷ Las reservas corporales de hierro están aumentadas solo un poco, típicamente a 2 a 4 g. El depósito de hierro predomina en las células de Kupffer, más que en los hepatocitos, como en la hemocromatosis asociada al HLA. Como ya se mencionó, la distinción entre la sobrecarga de hierro en los pacientes con hepatopatía crónica y la de los homocigotos para la hemocromatosis asociada al HLA casi siempre puede hacerse por determinación cuantitativa de hierro en una muestra de hígado obtenida por biopsia calculando el índice de hierro hepático.

Los pacientes sintomáticos con porfiria cutánea tarda, una porfiria hepática, suelen tener un aumento modesto en el hierro corporal que casi siempre se debe a mayor absorción gastrointestinal. En la porfiria cutánea tarda el hígado produce porfirinas fotosensibilizantes que después circulan hacia la piel.⁸ La causa del exceso de hierro se desconoce, pero la eliminación del hierro por flebotomía o tratamiento quelante casi siempre causa mejoría clínica y bioquímica importante. Recientemente se ha reconocido a la aceruloplasminemia como un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro que causa acúmulo del mismo tanto en el hígado como en el cerebro, manifestándose como un padecimiento neurológico en las etapas tardías de la vida.^{50,51} Se han descubierto otros defectos congénitos raros asociados con sobrecarga de hierro. En los pacientes con

atransferrinemia prácticamente no existe transferrina. La absorción gastrointestinal de hierro está aumentada, pero debido a que no existen mecanismos fisiológicos para su transporte, casi nada del hierro absorbido puede ser captado por las células eritroides en desarrollo. El hierro absorbido se acumula entonces en el hígado, páncreas, corazón, tiroides y riñones,⁵² con casi nada de hierro depositado en la médula ósea o el bazo. Se han encontrado depósitos marcado de hierro hepático y fibrosis asociados con un defecto congénito que parece consistir en una captación defectuosa del hierro por los precursores eritroides, pero la fisiopatología de este trastorno aún no se conoce.⁵³

Se ha descrito exceso dietético de hierro en africanos en por lo menos nueve países en la región sub-Sahara de Africa en asociación con una ingesta muy abundante de hierro por una bebida fermentada de maíz preparada en casa en tambos de acero.⁷ El acúmulo de hierro puede ser tan importante como el encontrado en la hemocromatosis asociada al HLA, y puede desarrollarse enfermedad hepática (con cirrosis y hepatoma), daño pancreático (con diabetes mellitus), trastornos endócrinos y disfunción cardíaca. Aunque durante mucho tiempo se consideró que la mayor ingesta en la dieta era la única causa de la mayor absorción de hierro en este padecimiento, los análisis de familias han sugerido que puede participar un gen no asociado al HLA,⁵⁴ que puede ser común en poblaciones con ancestros africanos. Se ha demostrado sobrecarga severa de hierro en pacientes de los Estados Unidos con ancestros africanos,⁵⁵ pero la relación con el exceso de hierro dietético de los africanos aún es motivo de investigación.

Sin duda la ingestión medicinal de hierro puede contribuir al acúmulo del mismo en los pacientes con estos padecimientos, pero aún no se tiene certeza del grado en el que el hierro administrado por vía oral puede aumentar las reservas corporales de hierro en los individuos normales. Aunque algunos reportes de casos han descrito exceso de hierro en pacientes que toman hierro medicinal por periodos prolongados, no puede excluirse en estos pacientes la participación potencial de un alelo no reconocido para la hemocromatosis asociada al HLA, ya que el gen aún no se identifica.

EXCESO DE HIERRO POR TRANSFUSIONES Y ADMINISTRACION PARENTERAL

Un programa adecuado de transfusiones puede mantener la vida en pacientes con anemia severa crónica y refractaria, pero el tratamiento transfusional aislado produce acúmulo progresivo por el hierro contenido en los eritrocitos transfundidos.⁵⁶ El acúmulo de hierro por transfusiones ocurre al inicio sobre todo en los macrófagos, seguido de redistribución a los tejidos parenquimatosos [ver figura 6]. En los pacientes con anemias congénitas severas, como la talasemia mayor y el síndrome de Blackfan-Diamond, las transfusiones regulares pueden prevenir la muerte por anemia en la infancia y permitir un crecimiento y desarrollo normal durante la niñez. Las anemias adquiridas dependientes de transfusión, como la anemia aplásica, la aplasia pura de eritrocitos, los trastornos hipoplásicos o mielodisplásicos y otros padecimientos, pueden causar exceso de hierro corporal. Si las anemias dependientes de transfusión incluyen hiperplasia eritroide con eritropoyesis ineficaz, puede agregarse mayor absorción gastrointestinal de hierro para empeorar el acúmulo. En estos casos debe minimizarse la captación de hierro de la dieta por medio de un programa adecuado de transfusiones. Aunque no dependen de transfusiones, los pacientes con trastornos falciformes, como la anemia de células falciformes y la talasemia- β con células falciformes, pueden adquirir una cantidad considerable de hierro por transfusiones crónicas para prevenir eventos cerebrovasculares, crisis dolorosas y otras complicaciones recurrentes. Debido a que el humano no tiene sistemas fisiológicos para eliminar el exceso de hierro, el hierro contenido en los eritrocitos transfundidos se acumula en forma progresiva y llega a dañar al hígado, corazón, páncreas y otros órganos. Suele ocurrir la muerte

por insuficiencia cardíaca.⁵⁷ En los pacientes más jóvenes la carga de hierro causa falla en el crecimiento y, en la adolescencia, retraso o ausencia de la maduración sexual. El hierro medicinal parenteral puede aumentar el exceso de hierro en los pacientes con anemias microcíticas refractarias que son diagnosticados en forma equívoca como con deficiencia de hierro.

Tratamiento del exceso de hierro por transfusiones

Con cada unidad transfundida de eritrocitos se agregan a la reserva corporal alrededor de 200 a 250 mg de hierro. La mayoría de los pacientes dependientes de transfusión requieren de 200 a 300 ml/kg/año de sangre. Por ejemplo, un adulto de 70 kg requiere alrededor de dos a tres unidades de sangre cada tres o cuatro semanas, lo que agrega de 6 a 10 g de hierro por día. La severidad de la toxicidad por hierro parece relacionarse con la magnitud de la carga de hierro en el organismo. Casi todos los pacientes que han sido tratados solo con transfusión y han recibido 100 o más unidades de sangre⁵⁸ (alrededor de 20 a 25 g de hierro) han desarrollado depósitos de hierro en el corazón, con frecuencia asociados con signos de daño hepático, pancreático y endócrino.

Para los pacientes que son dependientes de transfusión o tienen anemia severa, la única manera de superar la limitación fisiológica que evita la eliminación de hierro es con el tratamiento con un agente quelante capaz de formar complejos con el hierro y permitir su excreción. El único agente quelante disponible en la actualidad para uso clínico es un sideróforo bacteriano que comenzó a usarse hace tres décadas, la desferroxamina B, un ácido trihidroxámico producido por *Streptomyces pilosus*. En la actualidad existen estudios clínicos que han demostrado la eficacia de la quelación de hierro como un enfoque terapéutico a su exceso,⁵⁹ demostrando que la quelación regular de este elemento puede disminuir su exceso corporal, reducir la disfunción orgánica y mejorar la supervivencia.^{30,60} Aunque en la actualidad se han reconocido diversos efectos adversos tóxicos, en especial con el tratamiento intensivo, la desferroxamina es un medicamento muy seguro, incluso cuando se ha usado prácticamente de por vida en algunos pacientes.

El tratamiento de quelación del hierro debe comenzarse pronto para evitar el acúmulo de cantidades tóxicas de hierro en los tejidos susceptibles y para mantener las reservas corporales de hierro en concentraciones asociadas con un riesgo bajo de muerte temprana y complicaciones clínicas.^{30,60} Mientras más se retrase el tratamiento quelante mayor será el riesgo de toxicidad por hierro. Debido a que la desferroxamina se absorbe poco después de la administración oral, el medicamento debe administrarse por vía parenteral para ser activo. Además, la desferroxamina se elimina con tanta rapidez de la circulación que se requieren infusiones prolongadas para tener un efecto terapéutico.⁶¹ Como resultado, para que sea útil en los pacientes con exceso de hierro, debe administrarse por infusión subcutánea o intravenosa lenta durante nueve a 12 horas de cada día por lo menos durante cinco días de la semana. En los pacientes con talasemia mayor y otras anemias refractarias congénitas que son dependientes de transfusión desde la infancia temprana, es mejor comenzar el tratamiento quelante después de 10 a 20 transfusiones, por lo general alrededor de los tres años de edad, y administrar infusión subcutánea lenta en dosis no mayores de 25 mg/kg de peso/día para minimizar el riesgo de retraso en el crecimiento.⁶² En los pacientes ancianos y adultos con anemias refractarias adquiridas que requieren de transfusión regular y en los que tienen enfermedad de células falciformes que son transfundidos en forma crónica para prevenir complicaciones también parece prudente el tratamiento temprano, comenzando después de la transfusión de 10 a 20 unidades de sangre. La dosis habitual de desferroxamina en estos pacientes no debe ser mayor de 50 mg/kg de peso corporal/día, administrados en nueve a 12 horas por infusión subcutánea lenta por lo menos cinco días de la semana. En algunos pacientes que no son capaces de tolerar el dolor y molestia local de la

infusión subcutánea o que requieren de la reducción rápida del exceso de hierro puede administrarse desferroxamina intravenosa a través de un reservorio implantable con acceso venoso.⁶³ Puede ser difícil cumplir con estos esquemas casi diarios de infusión prolongada subcutánea o intravenosa, y la falta de constancia es el principal obstáculo para que el tratamiento sea eficaz.⁶⁴ La administración de ácido ascórbico puede aumentar la excreción de hierro inducida por desferroxamina, pero se asocia con el riesgo de redistribución interna de hierro desde sitios de almacén relativamente benignos en los macrófagos hasta reservorios potencialmente tóxicos en las células parenquimatosas. Aunque la evidencia es anecdótica,⁶⁵ las dosis grandes de ácido ascórbico deben considerarse como peligrosas en los pacientes con sobrecarga de hierro. Por lo general la desferroxamina es segura y no tóxica en el paciente con exceso de hierro, pero se han reportado complicaciones sistémicas, incluyendo reacciones anafilactoides alérgicas, complicaciones infecciosas, trastornos visuales y disfunción auditiva,⁶⁶ y retraso del crecimiento.⁶² Como resultado, debe incluirse la evaluación regular de toxicidad medicamentosa en el tratamiento de cualquier paciente que reciba desferroxamina, incluyendo audiometrías anuales, examen de retina y evaluación del crecimiento en niños y adolescentes.⁶² El riesgo de muchas de estas complicaciones puede reducirse ajustando la dosis de desferroxamina según la magnitud del exceso de hierro.⁶⁷ En la actualidad se están desarrollando agentes quelantes activos por vía oral, pero ninguno está clínicamente disponible aún.^{68,69}

OTRAS FORMAS DE EXCESO DE HIERRO

Se ha detectado exceso de hierro perinatal en asociación con algunas alteraciones metabólicas raras del neonato, incluyendo tirosinemia hereditaria (hipermetioninemia), síndrome cerebrohepatorrenal o síndrome de Zellweger, y hemocromatosis perinatal, también conocida como hemocromatosis neonatal o enfermedad por almacenamiento de hierro neonatal.⁷⁰ El secuestro de hierro en otros trastornos raros produce varios patrones de depósito de hierro localizado en la hemosiderosis pulmonar idiopática, la hemosiderosis renal y la enfermedad de Hallervorden-Spatz.⁷¹

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro se refiere a condiciones en las que el hierro corporal está disminuido debido a un aumento sostenido en los requerimientos de hierro en comparación con su aporte. Los requerimientos de hierro incluyen no solo el hierro para restablecer las pérdidas fisiológicas y satisfacer las necesidades durante el crecimiento y el embarazo, pero también el que suple las pérdidas patológicas. La pérdida diaria fisiológica de hierro en el varón es un poco menor de 1.0 mg/día, y en la mujer normal que menstrúa de 1.5 mg/día.⁷ Pueden identificarse estadios secuenciales en la reducción del hierro corporal [ver figura 6 y tabla 1]. La reducción en las reservas de hierro sin un cambio en la cantidad de compuestos de hierro funcionales se denomina como reducción en la reserva de hierro. Cuando las reservas se agotan, se dice que los pacientes tienen depleción de hierro. La mayor disminución en el hierro corporal causa menor producción de hemoglobina y de otros compuestos funcionales que contienen hierro, estadio denominado eritropoyesis deficiente en hierro. La reducción aún mayor en el hierro corporal produce anemia por deficiencia de hierro. En todo el mundo, la deficiencia de hierro es la causa más común de anemia.³⁹ Casi la tercera parte de la población mundial de alrededor de cinco billones tiene anemia, y la anemia por deficiencia de hierro causa o contribuye a la anemia en por lo menos 500 a 600 millones de personas.⁷²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Desde el punto de vista clínico los pacientes con deficiencia de hierro pueden estar asintomáticos y detectarse solo por resultados anormales en las pruebas de laboratorio. Otros pacientes pueden solicitar atención médica por las manifestaciones del trastorno subyacente que causó la deficiencia de hierro, pero pueden no tener datos relacionados con esta última. Un tercer grupo de enfermos puede sufrir signos y síntomas comunes a todas las anemias, como debilidad, mareo, fatiga fácil, palidez, irritabilidad y otras molestias indefinidas e inespecíficas. Por último, algunos pacientes presentan uno o más de los pocos signos y síntomas que se piensa son muy específicos de la deficiencia de hierro (escleras azules, coiloniquia y pagofagia).¹ La deficiencia de hierro puede asociarse también con signos y síntomas que no se relacionan con anemia,⁷³ como estomatitis angular, glositis, estenosis o pliegues esofágicos poscricoideos y atrofia gástrica. El síndrome de Plummer-Vinson, también conocido como síndrome de Paterson-Kelly,⁷ se manifiesta por glositis, ardor o sensación quemante en la boca, disfagia y deficiencia de hierro. La pagofagia, o pica con hielo, parece ser un síntoma muy específico de deficiencia de hierro y desaparece poco después de que se inicia el tratamiento.⁷⁴ Otros tipos de pica pueden acompañar a la deficiencia de hierro, pero ninguno es tan específico como la pagofagia. En la coiloniquia, la porción distal de las uñas de los dedos adoptan forma de cuchara, y las uñas son delgadas y brillantes, quizá como consecuencia de trastornos en el crecimiento del lecho epitelial ungueal. Aunque se piensa que la coiloniquia es muy específica de la deficiencia de hierro, este signo ocurre en un número muy pequeño de pacientes. Las escleras con coloración azul se han descrito como un indicador muy sensible y específico de deficiencia de hierro.⁷⁵ Esta coloración azulosa parece deberse a adelgazamiento de la esclerótica, quizá como consecuencia de una menor síntesis de colágena por la deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro puede producir otras manifestaciones clínicas que no se relacionan con la anemia y que parecen ser causadas por la depleción de compuestos funcionales de hierro en los tejidos no eritroides. Las consecuencias no hematológicas de la falta de hierro incluyen menor tolerancia al ejercicio y desempeño laboral y deterioro en la inmunidad y resistencia a la infección. En los niños la deficiencia de hierro afecta en forma adversa el crecimiento, el desarrollo motor y las funciones cognoscitivas y de comportamiento. Estas alteraciones pueden no ser reversibles con el tratamiento posterior.^{39,73,76-78}

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO

La pérdida de sangre es la causa más común de aumento en el requerimiento de hierro que origina deficiencia del mismo [ver tabla 3]. En los hombres y las mujeres posmenopáusicas, la deficiencia de hierro casi siempre es resultado de pérdida gastrointestinal.³⁹ En las mujeres menstruando la pérdida genitourinaria suele ser la causa del aumento en los requerimientos de hierro. Los anticonceptivos orales pueden disminuir la pérdida menstrual de sangre, pero los dispositivos intrauterinos la aumentan. Deben considerarse también otras causas de hemorragia genitourinaria o respiratoria [ver tabla 3]. Para los donadores de sangre, cada donación significa una pérdida de 200 a 250 mg de hierro. Durante los periodos de crecimiento en la infancia, niñez y adolescencia, los requerimientos de hierro pueden superar el aporte a partir de las dietas y reservas.⁷³ El embarazo aumenta las necesidades de hierro y, sin hierro suplementario, causa una pérdida neta equivalente a alrededor de 1,200 a 1,500 ml de sangre. Después del parto, si el niño es alimentado al seno materno, la lactación aumenta los requerimientos de hierro en alrededor de 0.5 a 1.0 mg por día.

Tabla 3 Causas de deficiencia de hierro

AUMENTO EN LOS REQUERIMIENTOS DE HIERRO	APORTE INADECUADO DE HIERRO
• Pérdida de sangre ◦ Tubo digestivo ▪ Lesiones hemorrágicas (v.gr., hernia hiatal, várices esofágicas, gastritis, duodenitis, úlcera péptica, coleditiasis, hemorragia intrahepática, enfermedad inflamatoria del intestino, diverticulosis, hemorroides o pólipos adenomatosos) ▪ Neoplasias gastrointestinales ocultas ▪ Ingestión crónica de medicamentos (v.gr., alcohol, salicilatos, esteroides y antiinflamatorios no esteroides) ▪ Infecciones por helmintos (v.gr., uncinarias, <i>Schistosoma mansoni</i>, <i>S. japonicum</i> o <i>Trichuris trichiura</i> severa) ▪ Otros (v.gr., púrpura vascular con escorbuto, páncreas aberrante, divertículo de Meckel, telangiectasia hemorrágica hereditaria, otras ectasias vasculares del intestino, poliposis colónica) ◦ Vía genitourinaria ▪ Pérdida de sangre menstrual ▪ Otros (v.gr., neoplasias o miomas uterinos, cálculos, infartos, infección por <i>S. hematobium</i>, enfermedad inflamatoria, neoplasias de las vías urinarias o hemoglobinuria o hemosiderinuria por hemoglobinuria paroxística nocturna o hemólisis intravascular crónica) ◦ Aparato respiratorio ▪ Hemoptisis recurrente crónica ▪ Siderosis pulmonar idiopática ▪ Síndrome de Goodpasture ◦ Donación de sangre • Crecimiento ◦ Infantes, prematuros ◦ Niños ◦ Adolescentes • Embarazo y lactancia	• Dietas con cantidad insuficiente de hierro biodisponible • Menor absorción de hierro ◦ Malabsorción intestinal (v.gr., esteatorrea, esprue, enfermedad celiaca, enteritis difusa, gastritis atrófica con aclorhidria o pica) • Cirugía gástrica

El aporte insuficiente de hierro puede contribuir al desarrollo de deficiencia de hierro. En los niños y mujeres con requerimientos altos de hierro, las dietas que contienen cantidades inadecuadas de hierro biodisponible pueden aumentar el riesgo de deficiencia. En los niños mayores, varones y mujeres posmenopáusicas, el aporte escaso de hierro en la dieta casi nunca es el único factor responsable de la deficiencia, por lo que deben buscarse otros factores etiológicos, en especial pérdida de sangre.

La menor absorción de hierro es una causa poco común de deficiencia. En algunos pacientes la malabsorción intestinal de hierro es solo un aspecto más de la malabsorción generalizada [ver *tabla 3*]. La cirugía gástrica, en especial la resección gástrica parcial o total o la gastroenterostomía para derivación del duodeno, puede causar deficiencia de hierro. Aunque la absorción de hierro en la dieta puede ser pobre, las sales terapéuticas se absorben bien, y la deficiencia puede corregirse con facilidad.

El riesgo de deficiencia de hierro es especialmente alto cuando los requerimientos aumentan y el aporte es inadecuado. Por ejemplo, los infantes alimentados con leche de vaca suelen tener deficiencia de hierro por la combinación de mayor pérdida por hemorragia gastrointestinal inducida por la leche de vaca y por las pequeñas cantidades de hierro biodisponible que existen en ésta.⁷³ Las mujeres con requerimientos elevados de hierro por la menstruación suelen consumir dietas que tienen poco hierro biodisponible y con inhibidores de la absorción de hierro, como el calcio.

DIAGNOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La anemia por deficiencia de hierro es la única anemia microcítica hipocrómica asociada con ausencia en las reservas de hierro. En las otras anemias microcíticas hipocrómicas las reservas de hierro en la médula son normales o están aumentadas. Pueden usarse medidas indirectas del hierro corporal para identificar una secuencia característica de cambios que ocurren al disminuir el hierro corporal desde los niveles de reserva normal hasta los encontrados en la anemia por deficiencia de hierro [ver *figura 6 y tabla 1*]. La concentración de ferritina en plasma es la prueba más útil para la detección de la deficiencia de hierro porque las concentraciones de ferritina en plasma disminuyen al reducirse las reservas corporales.⁴ Una concentración de ferritina en plasma por debajo de 12 µg/L es virtualmente diagnóstica de ausencia de reservas de hierro. El hipotiroidismo y la deficiencia de ácido ascórbico pueden disminuir la concentración de ferritina en plasma en forma independiente de la reducción en el hierro corporal, pero estos trastornos no suelen constituir un problema diagnóstico.⁷⁹ Por el contrario, la concentración normal de ferritina en plasma no confirma la presencia de reservas de hierro porque esta proteína puede aumentar en forma independiente por infecciones, inflamación, enfermedad hepática, neoplasias y otros trastornos. En estos casos la medición de la concentración del receptor de transferrina en plasma proporciona una manera de distinguir entre la anemia por deficiencia de hierro y la anemia asociada con trastornos inflamatorios crónicos.³⁸ A diferencia de la concentración plasmática de ferritina, la concentración de receptor de transferrina en plasma no parece afectarse por infecciones, inflamación, enfermedad hepática o neoplasias, y puede ser un medio más eficaz para detectar anemia por deficiencia de hierro. La saturación de transferrina en plasma está disminuida tanto en la deficiencia de hierro como en los estados infecciosos e inflamatorios, y es de poca ayuda práctica para distinguir entre estos trastornos. Aunque rara vez se realiza examen de la médula ósea solo para evaluar el estado del hierro, casi siempre puede verificarse el estado de deficiencia de hierro por la evaluación directa de las reservas de este elemento en la médula. Si no existen reservas de hierro se establece diagnóstico de deficiencia de hierro, si se encuentra hemosiderina, se excluye esta

posibilidad. Además, en la deficiencia de hierro no existen sideroblastos en la médula, o estos están muy disminuidos, constituyendo menos del 10 por ciento de los normoblastos. Una prueba terapéutica con hierro puede ser un medio eficaz de establecer el diagnóstico de deficiencia de hierro.

TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

El tratamiento para la anemia por deficiencia de hierro consiste en corregir tanto la deficiencia de hemoglobina como reemplazar las reservas de hierro.^{39,73} Para casi todos los pacientes el hierro oral es el tratamiento de elección. El tratamiento con hierro oral es eficaz, seguro y económico. Debido al riesgo de reacciones adversas locales y sistémicas, el hierro parenteral solo debe usarse en el pequeño número de pacientes que no pueden absorber o tolerar el hierro oral o que tienen requerimientos de hierro que no pueden satisfacerse por el tratamiento oral debido a hemorragia crónica no controlable. En la anemia severa por deficiencia de hierro puede requerirse transfusión de eritrocitos para los pacientes en los que la velocidad de pérdida crónica de hierro excede la velocidad a la que puede reemplazarse el hierro con tratamiento parenteral. Aunque la mayoría de los pacientes toman el hierro oral sin dificultad, el 10 a 20 por ciento sufre efectos colaterales, principalmente de tipo gastrointestinal.

La deficiencia de hierro casi siempre puede tratarse en forma eficaz, y el tratamiento oral y parenteral da resultados semejantes [ver tabla 4]. Ocurre mejoría de los síntomas en los primeros días de tratamiento. En la anemia no complicada, la respuesta hematológica inicial, que consiste en reticulocitosis leve, comienza en tres a cinco días después del inicio del tratamiento, alcanza un máximo a los ocho a 10 días y disminuye después. Después de la primera semana la concentración de hemoglobina comienza a aumentar y suele ser normal alrededor de seis semanas después. La microcitosis puede no resolverse por completo hasta después de cuatro meses. Si la deficiencia de hierro se trata con hierro oral en dosis de 200 mg/día o menos, la concentración de ferritina en plasma permanece en menos de 12 µg/L hasta que la anemia se corrija y después aumenta en forma gradual al repletarse las reservas de hierro. Si la respuesta al tratamiento con hierro no es completa y característica, estará indicado reevaluar al paciente. Uno de los problemas más comunes es confundir la anemia de una enfermedad crónica con anemia por deficiencia de hierro. La recuperación puede ser más lenta cuando coexisten padecimientos, incluyendo otras deficiencias nutricionales, enfermedad hepática o renal, infecciones, inflamación o neoplasias, o pérdida de sangre oculta continua. Si el paciente fue tratado con hierro oral, deberán revisarse la forma y dosis de hierro, la constancia al tratamiento y la posibilidad de malabsorción.

Tabla 4 Tratamiento sustitutivo con hierro

TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL

- Indicación
 - Tratamiento de elección para la anemia por deficiencia de hierro
- Tratamiento inicial para corregir la deficiencia de hierro
 - Sal de hierro ferroso (v.gr., sulfato ferroso) administrado separado de los alimentos en tres o cuatro dosis divididas de 150-200 mg de hierro elemental en los adultos y 3 mg de hierro elemental/kg de peso corporal en los niños hasta que se corrija la anemia
- Tratamiento de mantenimiento para reemplazar las reservas de hierro
 - Sal de hierro ferroso administrada en una sola dosis al día de alrededor de 60 mg de hierro elemental hasta que la concentración de ferritina en plasma sea $> 50 \mu\text{g/L}$ (con frecuencia se requieren 6 meses o más de tratamiento)
- Manejo de los efectos adversos
 - Los efectos adversos gastrointestinales son los más comunes (10 a 20% de los pacientes) y por lo general pueden manejarse en forma sintomática (1) administrando el hierro con las comidas o inmediatamente después, (2) disminuyendo la cantidad de hierro en cada dosis, o (3) reduciendo la frecuencia de las dosis a una vez al día

TRATAMIENTO CON HIERRO PARENTERAL

- Indicaciones
 - Pérdidas de sangre crónicas y no controlables que producen necesidades de hierro que no pueden satisfacerse con el tratamiento oral
 - Malabsorción de hierro
 - Intolerancia al hierro oral a pesar de modificaciones repetidas en el esquema de administración
- Riesgos
 - Reacciones anafilácticas graves e inmediatas
 - Reacciones tardías, pero severas, semejantes a la enfermedad del suero, con fiebre, urticaria, adenopatías, mialgias y artralgias
 - Exacerbación de la artritis reumatoide y padecimientos relacionados
 - Reacciones locales con el hierro intramuscular (tinción de la piel, necrosis muscular, flebitis y dolor persistente en el sitio de inyección)
- Precauciones
 - La única preparación de hierro parenteral disponible en la actualidad para uso clínico es el hierro dextrán, que debe administrarse solo si se cuenta con el equipo y experiencia médica necesarios para manejar reacciones anafilácticas. Los fabricantes recomiendan aplicar una dosis de prueba de 0.5 ml por lo menos 1 hr antes de la inyección intramuscular o intravenosa del hierro dextrán, pero el valor de esta precaución es limitado porque la anafilaxis no es dosis dependiente y puede ocurrir con esta dosis de prueba.
- Administración y dosis
 - El hierro parenteral se administra por vía intramuscular (limitado a 2 ml o 100 mg de hierro por inyección) o intravenosa (como inyección no diluida, como infusión de la dosis total o aunada a la nutrición parenteral total). Debido a los riesgos del tratamiento, deben revisarse con cuidado las recomendaciones de los fabricantes y de los estudios recientes antes de administrar hierro parenteral.

Bibliografia

1. Harris JW, Kellermeyer RW: The Red Cell. Production, Metabolism, Destruction: Normal and Abnormal. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1970
2. Jandl JH: Blood: Textbook of Hematology. Little, Brown & Co, Boston, 1996
3. Bunn HF, Forget BF: Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. WB Saunders Co, Philadelphia, 1986
4. Dickerson RE, Geis I: Hemoglobin. Benjamin Cummings Publishing, Menlo Park, California, 1983
5. Holt JM, Ackers GK: The pathway of allosteric control as revealed by hemoglobin intermediate states. FASEB J 9:210, 1995 [PMID 7781923]
6. Huang Y, Ackers GK: Enthalpic and entropic components of cooperativity for the partially ligated intermediates of hemoglobin support a "symmetry rule" mechanism. Biochemistry 34:6316, 1995 [PMID 7756259]
7. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, et al: Iron Metabolism in Man. Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, 1979
8. Brittenham GM: Disorders of iron metabolism: deficiency and overload. Hematology: Basic Principles and Practice, 2nd ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 492
9. Sayers MH, English G, Finch C: Capacity of the store-regulator in maintaining iron balance. Am J Hematol 47:194, 1994 [PMID 7942783]
10. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG: Iron absorption and cellular uptake of iron. Adv Exp Med Biol 356:69, 1994 [PMID 7887247]
11. Huebers HA, Finch CA: The physiology of transferrin and transferrin receptors. Physiol Rev 67:520, 1987 [PMID 3550839]
12. Baker EN, Lindley PF: New perspectives on the structure and function of transferrins. J Inorg Biochem 47:147, 1992 [PMID 1431877]
13. Bailey S, Evans RW, Garratt RC, et al: Molecular structure of serum transferrin at 3.3-Å resolution. Biochemistry 27:5804, 1988
14. Aisen P: Entry of iron into cells: a new role for the transferrin receptor in modulating iron release from transferrin. Ann Neurol 32:S62, 1992

15. Zak O, Trinder D, Aisen P: Primary receptor-recognition site of human transferrin is in the C-terminal lobe. *J. Biol Chem* 269:7110,1994 [PMID 8125919]
16. Munro H: The ferritin genes: their response to iron status. *Nutr Rev* 51:65, 1993
17. Broxmeyer HE, Cooper S, Levi S, et al: Mutated recombinant human heavy-chain ferritins and myelosuppression in vitro and in vivo: a link between ferritin ferroxidase activity and biological function. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:770, 1991 [PMID 1992468]
18. Levi S, Santambrogio P, Cozzi A, et al: The role of the L-chain in ferritin iron incorporation: studies of homo and heteropolymers. *J Mol Biol* 238:649, 1994 [PMID 8182740]
19. Kuhn LC: Molecular regulation of iron proteins (review). *Baillieres Clin Haematol* 7:763, 1994
20. Klausner RD, Rouault TA, Harford JB: Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 72:19, 1993 [PMID 8380757]
21. Yu Y, Radisky E, Leibold EA: The iron-responsive element binding protein: purification, cloning, and regulation in rat liver. *J Biol Chem* 267:19005, 1992 [PMID 1527027]
22. Guo B, Brown FM, Phillips JD, et al: Characterization and expression of iron regulatory protein 2 (IRP2): presence of multiple IRP2 transcripts regulated by intracellular iron levels. *J Biol Chem* 270:16529, 1995 [PMID 7622457]
23. Kennedy MC, Mende-Mueller L, Blondin GA, et al: Purification and characterization of cytosolic aconitase from beef liver and its relationship to the iron-responsive element binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:11730, 1992 [PMID 1334546]
24. Henderson BR, Kuhn LC: Differential modulation of the RNA-binding proteins IRP-1 and IRP-2 in response to iron. IRP-2 inactivation requires translation of another protein. *J Biol Chem* 270:20509, 1995
25. Guo B, Phillips JD, Yu Y, et al: Iron regulates the intracellular degradation of iron regulatory protein 2 by the proteasome. *J Biol Chem* 270:21645, 1995 [PMID 7665579]
26. Samaniego F, Chin J, Iwai K, et al: Molecular characterization of a second iron-responsive element binding protein, iron regulatory protein 2: structure, function, and post-translational regulation. *J Biol Chem* 269:30904, 1994 [PMID 7983023]
27. Edwards CQ, Kushner JP: Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 328:1616, 1993
28. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al: Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 307:1671, 1982 [PMID 7144866]
29. Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, et al: Liver iron stores in patients with secondary hemochromatosis under iron chelation therapy with deferoxamine or deferiprone. *Br J Haematol* 91:827, 1995 [PMID 8547125]

30. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al: Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331:567, 1994
31. Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB, et al: Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease. *Gastroenterology* 99:1079, 1990 [PMID 2394329]
32. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al: Evaluation of transfusional iron overload before and during iron chelation by magnetic resonance imaging of the liver and determination of serum ferritin in adult non-thalassaemic patients. *Br J Haematol* 89:880, 1995
33. Borgna-Pignatti C, Castriota-Scanderbeg A: Methods for evaluating iron stores and efficacy of chelation in transfusional hemosiderosis. *Haematologica* 76:409, 1991 [PMID 1806447]
34. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al: Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 42:81, 1993
35. Worwood M, Cragg SJ, Jacobs A: Binding of serum ferritin to concanavalin A of patients with homozygous thalassemia and transfusional overload. *Br J Haematol* 46:409, 1980 [PMID 7448126]
36. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, et al: A linkage between hereditary hyperferritinaemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 90:931, 1995 [PMID 7669675]
37. Bainton DF, Finch CA: The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med* 37:62, 1964
38. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS: The physiological significance of circulating transferrin receptors (review). *Adv Exp Med Biol* 352:119, 1994 [PMID 7832041]
39. Cook JD: Iron-deficiency anaemia. *Baillieres Clin Haematol* 7:787, 1994
40. McLaren CE, Gordeuk VR, Looker AC, et al: Prevalence of heterozygotes for hemochromatosis in the white population of the United States. *Blood* 86:2021, 1995 [PMID 7655030]
41. Sheldon JH: *Haemochromatosis*. Oxford University Press, London, 1935
42. Cazzola M, Ascari E, Barosi G: Juvenile idiopathic hemochromatosis. *Hum Genet* 65:149, 1983
43. Niederau C, Stremmel W, Strohmeyer GW: Clinical spectrum and management of haemochromatosis. *Baillieres Clin Haematol* 7:881, 1994 [PMID 7881158]
44. Fargion S, Mandelli C, Piperno A, et al: Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 15:655, 1992 [PMID 1312985]
45. Feller ER, Pout A, Wands JR, et al: Familial hemochromatosis: physiologic studies in the precirrhotic stage of the disease. *N Engl J Med* 296:1422, 1977 [PMID 194151]

46. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW: Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 6:24, 1986 [PMID 3943787]
47. Crosby WH: Treatment of hemochromatosis by energetic phlebotomy. One patient's response to the letting of 55 litres of blood in 11 months. *Br J Haematol* 4:82, 1958
48. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, et al: Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 20:1426, 1994 [PMID 7982640]
49. Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P, et al: The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 71:1124, 1988 [PMID 3355891]
50. Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, et al: Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: a clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 37:646, 1995 [PMID 7755360]
51. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, et al: Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:2539, 1995 [PMID 7708681]
52. Goya N, Miyazaki S, Kodate S, et al: A family of congenital atransferrinemia. *Blood* 40:239, 1972 [PMID 4625559]
53. Shahidi NT, Nathan DG, Diamond LK: Iron deficiency anemia associated with an error of iron metabolism in two sibs. *J Clin Invest* 43:510, 1964
54. Gordeuk VR, Mukibi J, Hasstedt SJ, et al: Iron overload in Africa: interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 326:95, 1992
55. Barton JC, Edwards CQ, Bertoli LF, et al: Iron overload in African Americans. *Am J Med* 99:616, 1995 [PMID 7503084]
56. Gabutti V, Borgna-Pignatti C: Clinical manifestations and therapy of transfusional haemosiderosis. *Baillieres Clin Haematol* 7:919, 1994 [PMID 7881160]
57. Model B, Berdoukas V: The clinical approach to thalassemia. Grune & Stratton, London, 1984
- 58.
59. Buja LM, Roberts WC: Iron in the heart, etiology and clinical significance. *Am J Med* 51:209, 1971 [PMID 5095527]
- 60.
61. Cohen A, Martin M, Schwartz E: Depletion of excessive liver iron stores with desferrioxamine. *Br J Haematol* 58:369, 1984 [PMID 6477838]
62. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al: Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 331:574, 1994 [PMID 8047081]
63. Propper RD, Shurin SB, Nathan DG: Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload. *N Engl J Med* 294:1421, 1976 [PMID 1272274]

64. Olivieri NF, Koren G, Harris J, et al: Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14:48, 1992 [PMID 1550263]
65. Cohen AR, Mizanin J, Schwartz E: Rapid removal of excessive iron with daily, high-dose intravenous chelation therapy. *J Pediatr* 115:151, 1989 [PMID 2738783]
66. Fosburg M, Nathan DG: Treatment of Cooley's anemia. *Blood* 76:435, 1990 [PMID 2198956]
67. Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E: Scurvy and altered iron stores in thalassaemia major. *N Engl J Med* 304:158, 1981 [PMID 7442735]
68. Olivieri NF, Buncic JR, Chew Eea: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314:869, 1986 [PMID 3485251]
69. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, et al: Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 73:403, 1989
70. Brittenham GM: Development of iron-chelating agents for clinical use. *Blood* 80:569, 1992
71. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al: Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 332:918, 1995 [PMID 7877649]
72. Knisely AS: Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis* 14:229, 1994
73. Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, et al: Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 63:793, 1994
74. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD: Iron deficiency: the global perspective. *Adv Exp Med Biol* 356:219, 1994
75. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 329:190, 1993
76. Brown WD, Dymont PG: Pagophagia and iron deficiency anemia in adolescent girls. *Pediatrics* 49:766, 1972
77. Kalra L, Hamlyn AN, Jones BJ: Blue sclerae: a common sign of iron deficiency? *Lancet* 2:1267, 1986
78. Moffatt ME, Longstaffe S, Besant J, et al: Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 125:527, 1994 [PMID 7523647]
- 79.
80. Walter T: Effect of iron-deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Baillieres Clin Haematol* 7:815, 1994
81. Yip R: Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. *J Nutr* 124:1479S, 1994

82. Finch CA, Bellotti V, Stray S: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 145:657, 1986 [PMID 3541387]

Figuras

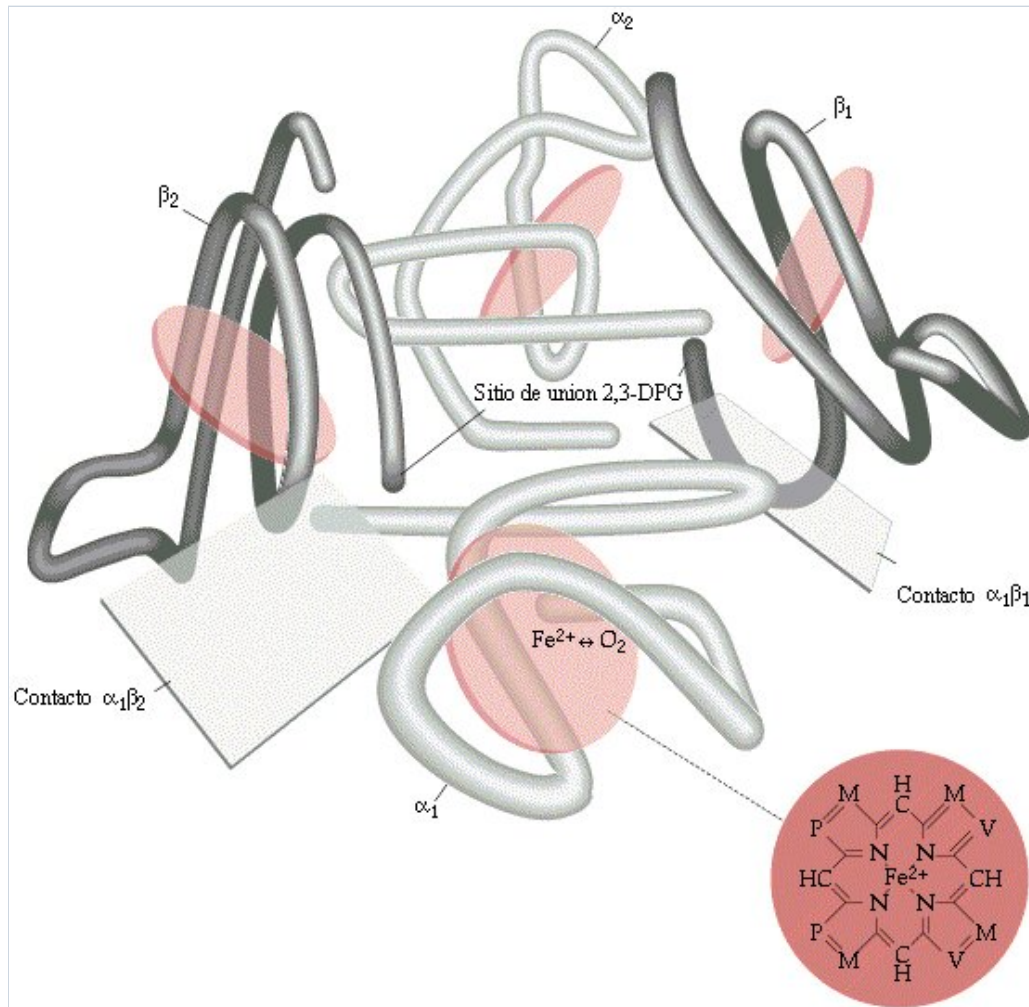


Figura 1 Molécula de hemoglobina Este modelo de la molécula de hemoglobina muestra la lineación relativa de las cadenas alfa (gris claro) y cadenas β (gris oscuro). El 2-3, difosfoglicerato (2,3-DPG), un intermediario glucolítico, se une en la cavidad central de la hemoglobina y estabiliza la forma desoxigenada al unirse a las cadenas β , reduciendo la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Nótese que las cadenas alfa y β están en contacto en dos puntos. Al oxigenarse, el movimiento del átomo de hierro hacia el plano del grupo hemo (discos de colores) parece desencadenar otros cambios estructurales en las subunidades alfa y β al asumir la molécula la conformación oxigenada. Ocurre desplazamiento en la interfase $\alpha_1\beta_2$, y el espacio entre las dos cadenas β se reduce en la oxihemoglobina. En detalle se muestra la estructura química del hemo, M es metil, V es vinil y P es ácido propiónico.

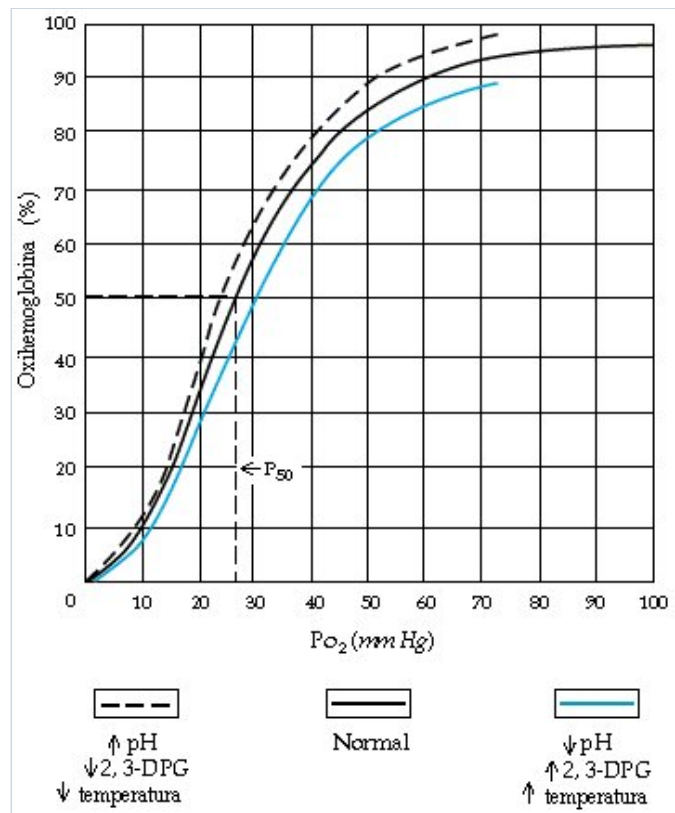


Figura 2 Curva de disociación de oxígeno-hemoglobina La curva de disociación normal oxígeno-hemoglobina (línea negra continua) se desplaza por los cambios en la temperatura, pH y concentración intracelular de 2,3-DPG. P_{50} es la saturación de oxígeno al 50 por ciento, PO_2 es tensión de oxígeno.

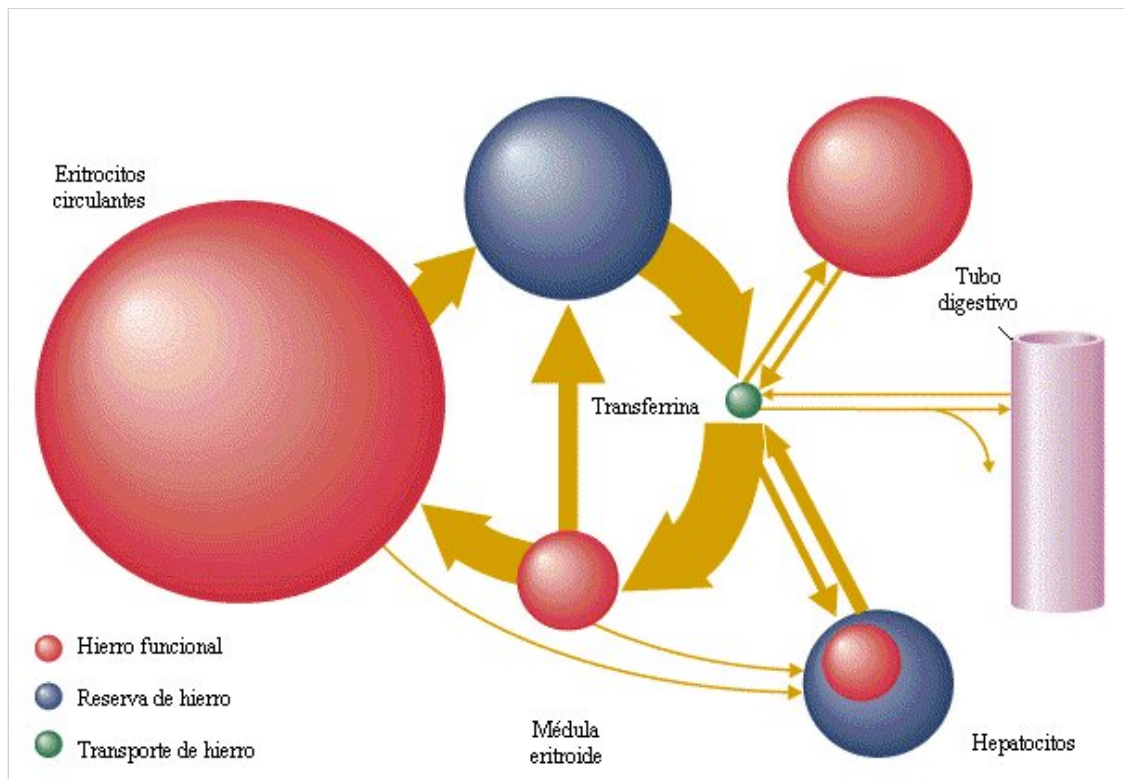


Figura 3 Aporte y almacén del hierro corporal en el organismo. Se muestra un esquema de las vías de movimiento del hierro en el adulto. El área de cada círculo es proporcional a la cantidad de hierro contenida en el compartimiento, y el ancho de cada flecha es proporcional al flujo diario de hierro de un compartimiento a otro.

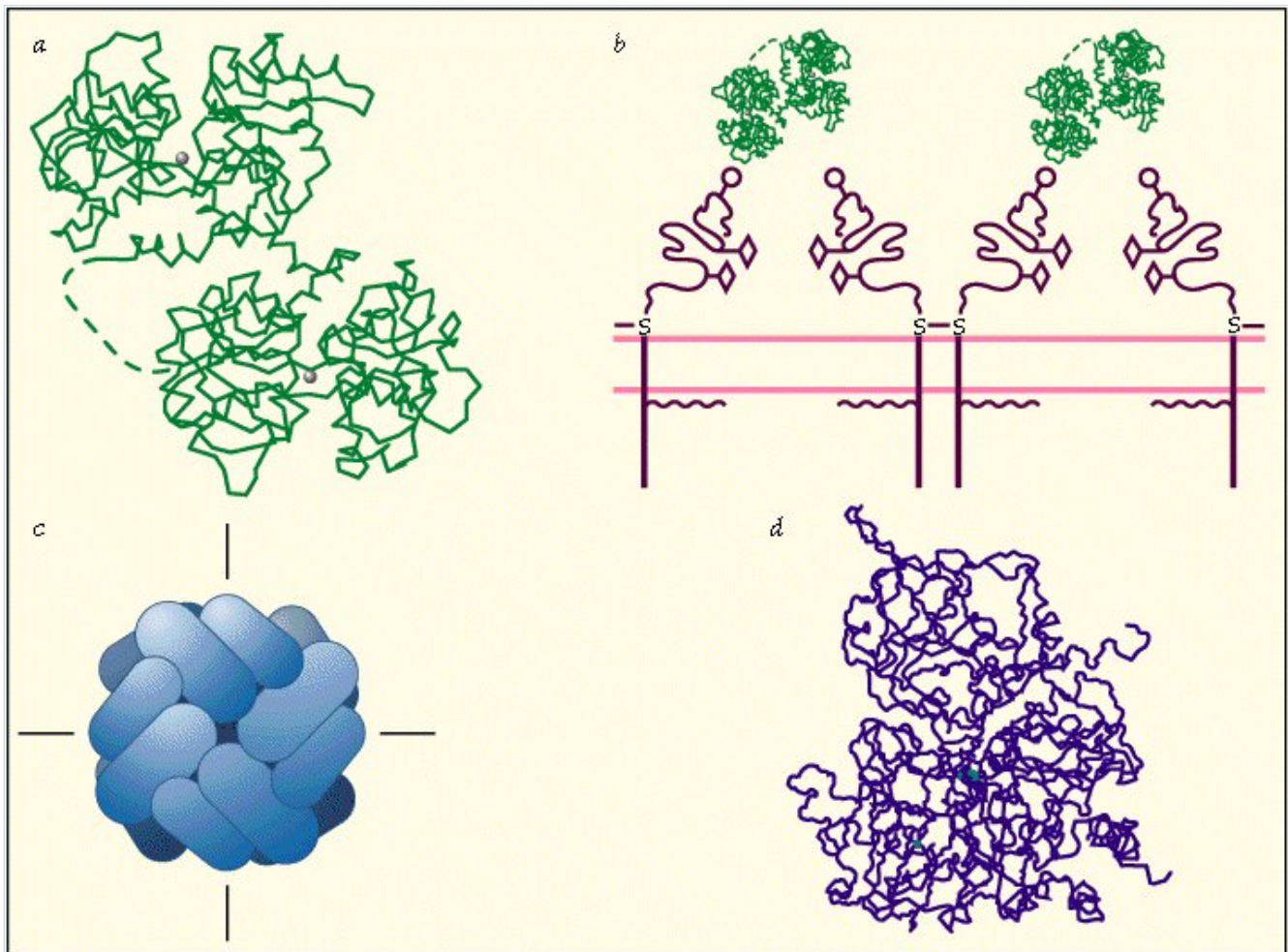


Figura 4 Proteínas reguladoras del hierro (a) La transferrina (peso molecular=79,570 daltons) transporta el hierro en el plasma y el líquido extracelular. Su locus genético es 3q21-qter. (b) El receptor de transferrina (peso molecular=185,000 daltons), cuyo locus genético es 3q26.2-qter, media la endocitosis de la transferrina férrica. (c) La ferritina, compuesta de subunidades ligeras (peso molecular=19,700 daltons) y subunidades pesadas (peso molecular=21,000 daltons) es una proteína de almacén del hierro que es un producto multigénico. (d) La proteína reguladora de hierro-1 (peso molecular= 90,000 daltons), cuyo locus genético se encuentra en el cromosoma 9, coordina la regulación y traducción de la ferritina, el receptor de transferrina y el ácido delta-aminolevulínico.

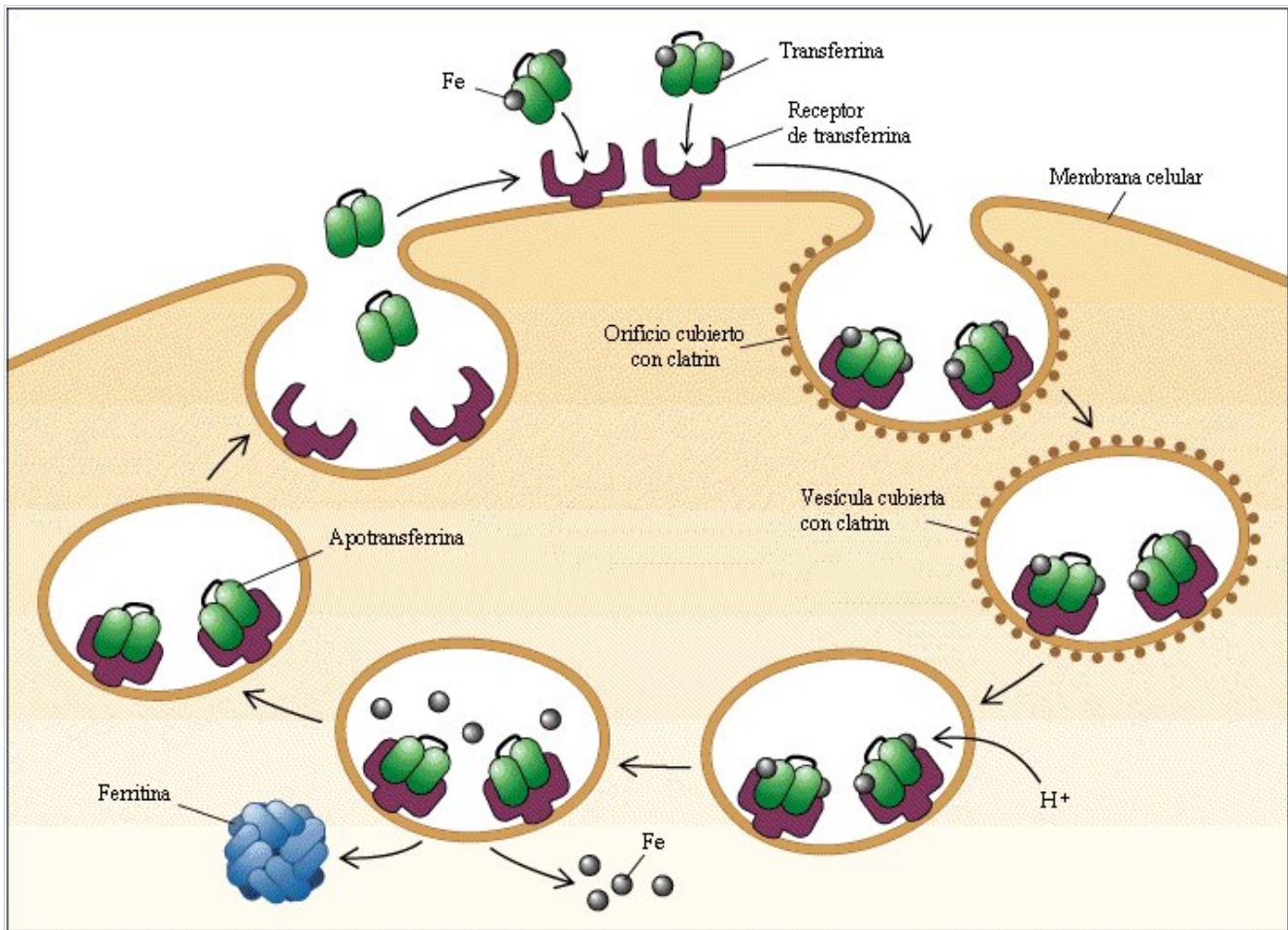


Figura 5 Mecanismos de aporte de hierro El aporte de hierro a la célula comienza con la unión de una o dos moléculas de la transferrina monoférrica o diférrica a un receptor de transferrina en un proceso dependiente de energía y temperatura. Una vez unidos, el complejo receptor de transferrina que porta el hierro se agrupa con rapidez con otros complejos en un orificio cubierto de clatrina, que se sella y fusiona para formar una vesícula interna o endosoma. Al moverse al interior de la célula, el endosoma se fusiona con una vesícula ácida cuyo pH interno es menor a 5.5. En este ambiente ácido el hierro es liberado de la transferrina y está disponible para su uso o almacén por la célula. La acidificación dentro del endosoma aumenta también la afinidad de la apotransferrina ahora libre de hierro por el receptor de transferrina, con lo que el complejo apotransferrina-receptor de transferrina permanece intacto dentro del endosoma y es transportado de nuevo a la superficie celular. Al exponerse al pH neutro del plasma, la apotransferrina pierde su afinidad por el receptor y es liberada de la membrana, lo que permite que tanto la apotransferrina como el receptor de transferrina puedan ser neutralizados.

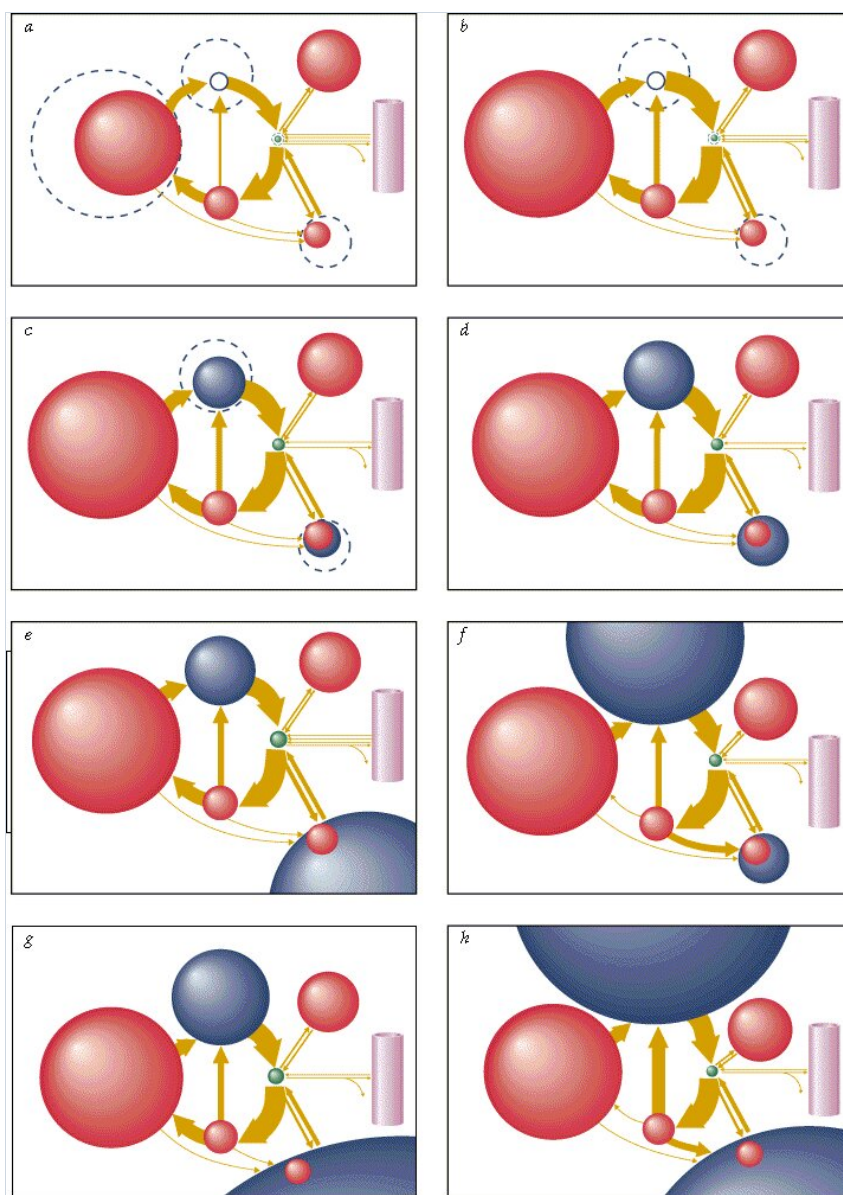


Figura 6 Reservas y distribución del hierro Ciclo de los cambios en las reservas y distribución del hierro en presencia de un contenido de hierro corporal aumentado o disminuido. Los patrones que se muestran son los que se desarrollan en ausencia de factores complicantes, como infección, inflamación, enfermedad hepática, neoplasias, deficiencia de ácido ascórbico y otros padecimientos. (Ver la figura 3 para identificar los compartimientos del hierro.) (a) Anemia por deficiencia de hierro. (b) Depleción de las reservas de hierro. (c) Reducción de las reservas de hierro. (d) Reservas de hierro normales. (e) Aumento en las reservas de hierro, hemocromatosis asociada al HLA. (f) Aumento en las reservas de hierro, exceso de hierro por transfusiones. (g) Exceso masivo de hierro, hemocromatosis asociada al HLA. (h) Exceso masivo de hierro, sobrecarga de hierro por transfusiones.

Anemias por defectos en la producción

III ANEMIAS POR DEFECTOS EN LA PRODUCCION

DR. STANLEY L. SCHRIER

Clasificación de los defectos de producción

Los defectos en la producción de eritrocitos causan anemia que se caracteriza por una cuenta absoluta baja de reticulocitos o un índice de reticulocitos bajo (cuenta de reticulocitos x [hematocrito real/hematocrito normal]). El examen de la sangre periférica y la médula ósea ayudan a clasificar estos padecimientos. La médula ósea característicamente muestra alguno de los siguientes datos:

1. Proporción normal de las células mieloides a eritroides (proporción M:E), celularidad total normal y patrón de maduración eritroide normal.
2. Ausencia virtual de elementos normales en la médula ósea debida a aplasia (ausencia de células en la médula) o sustitución de los elementos normales de la médula por fibrosis, tumores sólidos, granulomas o leucemia.
3. Hiperplasia eritroide con aumento en la celularidad. Debido a defectos en la maduración eritroide se produce eritropoyesis ineficaz o hemólisis intramedular. Los precursores mueren en la médula, y muy pocas células alcanzan la periferia.

Defectos de producción asociados con una médula ósea aparentemente normal

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRONICAS

Definición

La anemia de las enfermedades crónicas ocurre en forma secundaria a padecimientos neoplásicos, infecciosos, inflamatorios y otras enfermedades crónicas, incluyendo trastornos hepáticos, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitus.^{1,2} Los valores de hematocrito suelen variar de 27 a 35 por ciento, aunque el 20 por ciento de los pacientes puede tener valores de hematocrito menores de 25 por ciento.²

Fisiopatología

La anemia de las enfermedades crónicas puede ser causada por un ligero acortamiento en el tiempo de vida de los eritrocitos, porque el hierro es atrapado en el sistema reticuloendotelial y no está disponible para la hematopoyesis, y por una respuesta disminuida a la eritropoyetina. Característicamente, los niveles de eritropoyetina en pacientes con este tipo de anemia son bastante menores que los observados en pacientes con grados comparables de anemia por deficiencia de hierro.^{1,2} Los eritrocitos suelen tener apariencia normal, aunque en ocasiones son poco hipocrómicos y microcíticos. La concentración de hierro sérico y transferrina están bajas, y

el porcentaje de saturación de hierro suele ser tan bajo como del 15 porciento.² La concentración sérica de ferritina suele estar elevada, pero puede ser normal incluso en pacientes que no tienen reservas de hierro en la médula². La concentración de protoporfirina eritrocitaria libre es alta porque el hierro es atrapado en células del sistema monocito-macrófago y es incapaz de unirse a la protoporfirina para formar el hem.

Se ha propuesto que las condiciones que producen la anemia de las enfermedades crónicas liberan citocinas (v.gr., interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral-alfa, interferones alfa, beta y gama y quizá factor de transformación de crecimiento-β).³ Se ha demostrado en condiciones experimentales que las complejas interacciones entre estas citocinas recién liberadas reducen la producción de eritropoyetina, causan hipoferremia, aumentan la concentración de ferritina en suero, dañan la eritropoyesis y bloquean la liberación de hierro de las células reticuloendoteliales.¹ La administración de dosis farmacológicas de eritropoyetina corrige la anemia de la enfermedad crónica en muchos pacientes.¹ Por lo tanto, el defecto en la eritropoyesis puede superarse.

Diagnóstico

La anemia leve (por lo general normocítica y normocrómica), con cifras normales o elevadas de leucocitos y plaquetas en un paciente con una enfermedad crónica sugiere el diagnóstico. No es raro que esta anemia leve sea hipocrómica y microcítica, y se diagnostique como anemia por deficiencia de hierro, rasgo de talasemia o anemia sideroblástica. Si el diagnóstico está en duda después de un examen cuidadoso del frotis sanguíneo y una cuenta absoluta de reticulocitos baja, la medición del nivel de ferritina sérica y el examen de la médula ósea son las pruebas más útiles para hacer el diagnóstico diferencial [ver tabla 1 y figura 1]. En algunos casos existe más de una forma de anemia y puede requerirse un examen exhaustivo y repetitivo del paciente para establecer la causa primaria. Por ejemplo, un paciente con anemia secundaria a cáncer de colon también puede tener deficiencia de hierro por hemorragia intestinal y quimioterapia mielosupresora. La infección por VIH produce efectos hematológicos complejos, pero también causa anemia relacionada a enfermedades crónicas en la mayoría de los pacientes con SIDA. Además, los pacientes infectados por el VIH pueden tener otros tipos de anemia, incluyendo anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva.

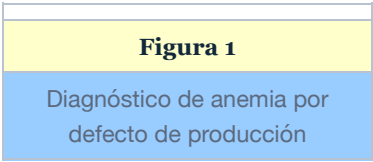


Tabla 1 Diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas

	<i>Anemia de los Padecimientos crónicos</i>	<i>Anemia por deficiencia de hierro</i>	<i>Rasgo de talasemia</i>	<i>Anemias sideroblásticas</i>
Frotis	Por lo general normocrómico, normocítico, pero puede ser poco hipocrómico, microcítico	Varia según el grado de anemia	Puede ser semejante al de rasgo de talasemia puntillado basófilo	Hipocromía, células en diana, micrositos
Nivel de hierro sérico	Bajo	Bajo	Normal	Elevado
Capacidad de fijación de hierro	Baja	Elevada	Normal	Normal
Porcentaje de saturación	5-16	0-16	Normal (20-40)	60-90
Nivel sérico de ferritina	Normal o elevada	Bajo	Normal	Elevado
Hierro de la médula en las células RE	+++a+++	O	+++a+++	++++
Hierro de la médula en los sideroblastos	O	O	+++a+++	++++ sideroblastos en anillos
Precusores eritroides en la médula	Normal	Generalmente normales el citoplasma puede ser	Usualmente con hiperplasia eritroide leve	Hiperplasia eritroide intensa con diseritropoyesis

Tratamiento

Es importante identificar y tratar a la enfermedad primaria. La administración de hierro parenteral u oral no ayudará. Antes de comenzar el tratamiento con eritropoyetina es útil realizar una medición basal de la concentración de eritropoyetina en plasma, debido a que la respuesta a la eritropoyetina es poco frecuente en los enfermos cuyos niveles endógenos son mayores de 500 mU/ml. Se han reportado respuestas a la eritropoyetina en pacientes con artritis reumatoide,⁴ SIDA,⁵ enfermedad inflamatoria del intestino,^{6,7} y cáncer.⁸ Para obtener una respuesta óptima, el paciente debe tener reservas de hierro adecuadas (i.e., nivel de ferritina normal o elevado o adecuada tinción de hierro en la médula). Un esquema común consiste en iniciar con 100 a 150 U/kg

por vía subcutánea tres veces por semana y, si no existe aumento en la hemoglobina a las seis a ocho semanas, aumentar la dosis a 300 U/kg tres veces por semana⁸ o cambiar a inyecciones diarias. Si aún no aumenta la hemoglobina después de 12 semanas, deberá suspenderse la eritropoyetina.

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL GRAVE

Fisiopatología

La causa predominante de la anemia en la enfermedad renal es la deficiencia en la producción de eritropoyetina por los riñones enfermos. Si existe enfermedad renal inflamatoria subyacente, puede existir también un componente de anemia de enfermedad crónica. La anorexia y la mala ingesta de hierro, las muestras de sangre frecuentes y la pérdida de eritrocitos durante la hemodiálisis pueden producir deficiencia de hierro. La deficiencia de ácido fólico, el hiperesplenismo y el hiperparatiroidismo secundario con fibrosis de la médula³ puede promover también la anemia. Dependiendo de qué procesos causen la anemia, el frotis periférico puede mostrar fragmentación eritrocitaria o equinocitosis. La presencia de cuerpos de Heinz sugiere que ha ocurrido hemólisis oxidativa, quizá por oxidantes del líquido de hemodiálisis.

La toxicidad por aluminio también puede causar anemia en los pacientes en hemodiálisis. Este tipo de anemia se identificó inicialmente en pacientes con la llamada demencia por diálisis. Los niveles de aluminio muy altos en plasma parecen ser causados por contaminación con aluminio del líquido de diálisis o por absorción gastrointestinal de los geles de aluminio empleados para fijar el fosfato de la dieta. Experimentos in vitro han demostrado que el aluminio se une a los precursores eritroides unidad formadora de colonias eritroide (UFC-E) y unidad formadora del estallido eritroide (UFE-E).⁹

Tratamiento

La eritropoyetina es el tratamiento estándar para los pacientes con anemia por enfermedad renal. El tratamiento con eritropoyetina puede eliminar los requerimientos de transfusión en los pacientes con hemodiálisis y en pacientes con enfermedad renal progresiva que aún no requieren de hemodiálisis.¹⁰ El tratamiento mejora en forma sustancial su calidad de vida.¹¹ Son poco frecuentes los efectos adversos, como la hipercalcemia y la hipertensión. Es costumbre iniciar el tratamiento con 50 U/kg de eritropoyetina tres veces por semana, por vía intravenosa o subcutánea, y aumentar la dosis según sea necesario hasta alcanzar el nivel de hemoglobina deseado. En un estudio el tratamiento con desferroxamina, 30 mg/kg I.V., al final de cada sesión de diálisis, produjo mejoría importante en los pacientes con anemia causada por toxicidad por aluminio.¹²

DESNUTRICION

La desnutrición debida a anorexia nervosa o a deficiencias proteicas puede ocasionar anemia e incluso pancitopenia. Puede presentarse hemólisis [*ver figura 2*]. La biopsia de médula ósea es hipocelular, con un material gelatinoso característico que consiste en mucopolisacáridos ácidos. La anemia puede ocurrir a pesar de niveles normales de folato y cobalamina (vitamina B12) y puede corregirse con una nutrición adecuada.

Figura 2a Frotis en enfermedad hepática o ayuno	Figura 2b Frotis leucoeritroblástico	Figura 2c Frotis en deficiencia de ácido fólico o cobalamina

EDAD

Aún es motivo de controversia si la hematopoyesis y, en especial la eritropoyesis, declinan con la edad.^{13,14} Sin embargo, por lo general los ancianos sanos tienen concentraciones normales de hemoglobina e índices eritrocitarios normales. Este dato fue confirmado por un estudio de pacientes de 84 y más años de edad.¹⁴ Por lo tanto, parece ser que la presencia de anemia en este grupo de pacientes amerita estudio y análisis.

MEDICAMENTOS Y OTROS AGENTES QUE AFECTAN LA PRODUCCION DE ERITROCITOS

La ingestión importante de alcohol (aguda o crónica) tiene importantes efectos hematológicos.¹⁵ La ingestión de alrededor de 80 g de alcohol (una botella de vino, seis tarros de cerveza o un tercio de una botella de whiskey) al día puede producir macrocitosis,¹⁶ vacuolización de proeritroblastos,¹⁷ trombocitopenia,¹⁸ disminución importante en los niveles séricos de folatos, y elevación en los niveles de hierro sérico. También puede afectar la respuesta de los reticulocitos a la administración de folato en pacientes con deficiencia de folato. La ingestión de alcohol por sí misma no produce un cuadro sideroblástico o megaloblástico.¹⁵ Los megaloblastos, macro-ovalocitos y neutrófilos polimorfonucleares (PMN) hipersegmentados suelen aparecer cuando existe una deficiencia concomitante de folatos. El abuso crónico de alcohol suele causar deficiencia de folato o hierro, enfermedad hepática severa, hemorragia gastrointestinal, hiperesplenismo y la anemia de la enfermedad crónica.

El cloranfenicol, además de producir anemia aplásica esporádica o idiosincrática (ver adelante), produce en forma esporádica una supresión eritroide reversible y dependiente de la dosis.¹⁹ El arsénico puede producir anemia al interferir con la producción de eritrocitos. También puede haber leucopenia y trombocitopenia, así como neuropatía periférica como resultado de la exposición a arsénico. La celularidad de la médula ósea puede estar aumentada, disminuida o normal.

La inmunoterapia para el cáncer a base de IL-2, sola o en combinación con células asesinas activadas por linfocinas (LAK, por sus siglas en inglés, n. el t.) ha producido diversos efectos hematológicos, y el más serio es la anemia dependiente de transfusión. Se piensa que la IL-2 suprime la hematopoyesis, quizá al causar la liberación de interferón gama, un conocido inhibidor de la misma. Otros efectos hematológicos producidos por la IL-2 y las células LAK incluyen trombocitopenia, linfopenia y eosinofilia.²⁰

PADECIMIENTOS ENDOCRINOLOGICOS

En el hipotiroidismo aparece con frecuencia anemia secundaria a una menor producción de eritrocitos. La presencia de macrocitosis en un paciente hipotiroideo puede deberse a una deficiencia dietética de folatos concomitante o a una anemia perniciosa. La anemia ocasional que se presenta en el hipertiroidismo parece ser ocasionada por eritropoyesis ineficaz. La anemia leve que se relaciona con un panhipopituitarismo grave puede

corregirse por medio del remplazo de hormonas suprarrenales, tiroideas y gonadales. Es bien conocido el efecto benéfico que tienen los andrógenos sobre la acción de la eritropoyetina. Tanto el hiperparatiroidismo primario como el secundario pueden ocasionar anemia; se ha observado aumento en el valor del hematocrito después de la realización de paratiroidectomía.

Defectos de la producción relacionados con aplasia o remplazo de la médula ósea

La presencia de pancitopenia o combinaciones diversas de anemia, neutropenia y trombocitopenia suelen indicar daño en la médula hematopoyética. Si la cavidad medular está infiltrada pero las células tronco pluripotenciales están intactas, suele desarrollarse hematopoyesis extramedular en los órganos de la hematopoyesis fetal (i.e., bazo, hígado y huesos distales).

Las citopenias combinadas de reciente inicio o un frotis de sangre leucoeritroblástico, que es la característica de la hematopoyesis extramedular [ver figura 2], constituyen indicación para la realización de una biopsia y aspirado de la médula ósea.

ANEMIA APLASICA

Definición

La pancitopenia (i.e., anemia, neutropenia y trombocitopenia) y una médula aplástica en el examen de la biopsia [ver figura 3] establecen la necesidad de una evaluación diagnóstica de anemia aplástica. La muestra de biopsia debe haberse tomado de un sitio no irradiado previamente. La anemia aplástica severa se define por los siguientes criterios: (1) una médula con celularidad de menos del 25 por ciento del normal o con celularidad de menos del 50 por ciento del normal en la que menos del 30 por ciento de las células son hematopoyéticas, (2) dos de tres frotis de sangre periférica anormales (con índice corregido de reticulocitos menos del uno por ciento o una cuenta absoluta de reticulocitos de menos de 40,000/ μ l, una cuenta de granulocitos de menos de 500 / μ l o una cifra de plaquetas menor de 20,000/ μ l). Estos criterios han sido criticados como poco sensibles. Por ejemplo, en una serie de pacientes con diagnóstico de anemia aplástica, el índice corregido de reticulocitos menor de uno por ciento se alcanzó con facilidad y no fue un criterio de severidad tan exacto como la cuenta de granulocitos menor de 500/ μ l.²¹ Otro grupo de investigadores notó que para interpretar sus datos tenían que identificar una cohorte de pacientes con anemia aplástica muy severa, con cuenta de granulocitos de menos de 200 / μ l.²²



Fisiopatología

Diversos medicamentos y otros agentes producen de manera regular y predecible aplasia medular [ver tabla 2]. La radiación ionizante y los medicamentos quimioterápicos empleados en el tratamiento de padecimientos malignos e inmunológicos tienen la capacidad de destruir las células tronco hematopoyéticas. Ciertos

medicamentos, como el cloranfenicol, pueden producir aplasia medular de una manera no dependiente de la dosis. El tratamiento con oro y la inhalación de vapores de solventes orgánicos (v.gr., benceno o cola) también pueden inducir anemia aplástica mortal.

Tabla 2 Causas de anemia aplástica

IRRADIACION

MEDICAMENTOS

- Agentes cuyo empleo causa mielosupresión de manera regular
 - Agentes alquilantes: melfalán, ciclofosfamida, clorambucil, busulfán
 - Antimetabolitos: azatioprina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexate
- Otros agentes antitumorales: daunorrubicina, doxorrubicina, carmustina, lomustina, amsacrina
- Agentes cuyo empleo ocasionalmente causa mielosupresión
- Cloranfenicol, compuestos de oro, arsénico, sulfonamidas, mefenitoína, trimetadiona, fenilbutazona, quinacrina, indometacina, diclofenaco, felbamato⁸¹

TOXINAS

- Bencenos, vapores de pegamentos

INFECCIONES

- Hepatitis no-A, no-B, no-C, mononucleosis infecciosa, infecciones por parvovirus (ataca a los precursores eritroides), VIH

ENFERMEDADES MALIGNAS

- Leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda (rara vez), síndromes mielodisplásicos

ENFERMEDADES CLONALES

- Hemoglobinuria paroxística nocturna

APLASIA DE MEDIACION INMUNOLOGICA

- Fascitis eosinofílica

PADECIMIENTOS HEREDITARIOS

- Anemia de Fanconi

EMBARAZO

En el dos a 10 por ciento de los casos de hepatitis ocurre aplasia severa dos a tres meses después de un caso típico de enfermedad aguda, por lo general en varones jóvenes. Con frecuencia la hepatitis no es la causa obvia, y las

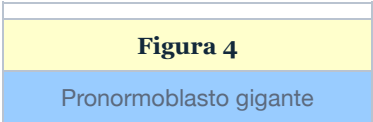
pruebas para hepatitis A, B y C son negativas. La enfermedad puede ser fatal a menos que se trate en forma agresiva con agentes inmunosupresores o trasplante de médula ósea.²³ Existe una alta incidencia de anemia aplásica después del trasplante hepático en pacientes con hepatitis no-A no-B severa.²⁴

La aplasia puede ser parte de los pródromos de una leucemia de células pilosas, de una leucemia linfoblástica aguda o, rara vez, de una leucemia mieloblástica aguda, o puede desarrollarse durante el curso de una mielodisplasia.

Existen varias líneas de evidencia que apoyan la posibilidad de que los padecimientos inmunológicos puedan ocasionar aplasia. La aplasia medular se presenta en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH),²⁵ y en la fascitis difusa.²⁶ El acondicionamiento inmunosupresor mejora las oportunidades de que se lleve a cabo un trasplante exitoso de médula singénica en pacientes con anemia aplásica,²⁷ y el tratamiento inmunosupresor se está empleando con éxito en el manejo de la anemia aplásica idiopática.^{25,27} En la sangre de algunos pacientes con anemia aplásica aparecen linfocitos T supresores que impiden el crecimiento de las células progenitoras comprometidas conocidas como unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM). Las células T supresoras pueden actuar produciendo interferón gama.²⁷ El resultado de estos complejos mecanismos inmunes que incluyen a las células T supresoras es una profunda reducción en las células hematopoyéticas primitivas medidas tanto por ensayo de cultivo a largo plazo de células iniciales (CLP-CI) como por la capacidad para formar colonias secundarias a partir de las colonias que sobreviven a cinco semanas de cultivo medular.²⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de anemia aplásica requiere de un aspirado y biopsia medular [ver figura 3], así como una historia cuidadosa de la exposición a fármacos, infecciones y especialmente síntomas que sugieran enfermedades virales y pruebas serológicas para hepatitis, mononucleosis infecciosa, VIH y parvovirus [ver figura 4].



El hiperesplenismo produce eliminación y secuestro esplénico rápido de las tres líneas celulares mieloides, pudiendo causar pancitopenia en padecimientos como la leucemia linfoblástica crónica, el lupus eritematoso generalizado o la esplenomegalia congestiva. Sin embargo, en tales casos la médula no está aplásica, sino que muestra hiperplasia de las líneas celulares involucradas. Debe realizarse medición de los eritrocitos CD59 para investigar hemoglobinuria paroxística nocturna.

También es importante determinar la gravedad de la enfermedad. Los casos graves tienen una tasa de remisión espontánea muy baja y una mortalidad del 70 por ciento en un año. En comparación, un 80 por ciento de los pacientes que tienen formas más leves de anemia aplásica sobreviven un año.^{21,22}

Tratamiento

El tratamiento de las formas leves de la enfermedad incluye eliminar el agente agresor y proporcionar medidas de

apoyo. Se espera que exista un número adecuado de células madre pluripotenciales como para repoblar la médula. En la anemia aplásica inducida por oro el dimercaprol, que facilita su excreción, puede ser de ayuda. Debido a que el oro causa la anemia aplásica por un efecto tóxico sobre las células tronco, se ha sugerido el uso de acetilcisteína intravenosa como agente quelante. Una teoría alterna afirma que el oro media una lesión inmunológica sobre las células tronco, lo que ha originado estudios sobre tratamiento inmunosupresor consistente en globulina antitimocito (GAT) y esteroides en dosis altas para pacientes con aplasia inducida por oro.²⁹

Tratamiento de sostén Las hemorragias trombocitopénicas deberán manejarse mediante el empleo de transfusiones plaquetarias según se requiera para controlarlas. El remplazo muy liberal de plaquetas puede causar alosensibilización y complicar un futuro trasplante alogénico de médula ósea. Se administran transfusiones de eritrocitos según se requiera para controlar la anemia e hipoxia. Se han administrado factores de crecimiento hematopoyético como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) para aumentar la cuenta absoluta de neutrófilos y ayudar a combatir las infecciones. Sin embargo, la mayoría de las veces son ineficaces, principalmente por la grave deficiencia de células precursoras, que son el sitio blanco de su acción.³⁰ Por lo general es preferible establecer el tratamiento definitivo, trasplante alogénico de médula ósea, de un hermano donador compatible, o tratamiento inmunosupresor.³¹

La elección del tratamiento adecuado en la anemia aplásica severa es crítico, y varios tratamientos se están revalorando en la actualidad. La mayoría de los expertos recomiendan el trasplante alogénico o singénico de médula ósea en pacientes menores de 20 años si existe un hermano donador compatible. Aunque existen varios riesgos, incluyendo EICH crónica y disfunción orgánica causada por el programa de acondicionamiento,³⁰ el 50 a 80 por ciento de estos pacientes pueden curarse, con una incidencia muy baja de trastornos clonales posteriores.³² El trasplante alogénico de médula ósea con programas de acondicionamiento que usan ciclofosfamida y GAT producen una supervivencia actuarial de 69 por ciento a 15 años.³²

En los pacientes mayores de 45 años se piensa que el impacto de la EICH es demasiado severa y que estos pacientes deben recibir mejor tratamiento inmunosupresor.^{30,32} Tres formas de inmunosupresión han demostrado producir remisión parcial en la anemia aplásica.³⁰⁻³² La GAT produjo remisión duradera en alrededor de la mitad de los pacientes en un estudio aleatorio.³¹ Se ha comprobado de los esteroides en dosis altas aumentan las cuentas hemáticas en alrededor del 40 por ciento de los pacientes tratados, y se ha demostrado que la ciclosporina también es benéfica.³¹ (Los andrógenos como la oximetolona pueden tener algún beneficio en el tratamiento de la anemia aplásica severa, pero no se administran solos.^{30,32}) Aunque cada uno de estos agentes puede usarse en forma individual o consecutiva en el tratamiento de la anemia aplásica, un estudio controlado sugiere que los resultados son mejores cuando se usan los tres en forma simultánea.^{30,31} La combinación de GAT, un esteroide y ciclosporina permitió una supervivencia actuarial de 62 por ciento a 36 meses, y los primeros signos de respuesta se presentaron a las 4 semanas; el tiempo promedio para la remisión fue de 60 a 82 días.³¹

La dosis eficaz de GAT depende del origen de la preparación (si es de caballo o conejo) y el modo de fabricación (si se produce como suspensión líquida o se administra por peso). El efecto adverso tóxico de la GAT es la enfermedad del suero, que suele controlarse con esteroides. La recomendación actual, basada en la GAT de caballo habitualmente disponible en los Estados Unidos,^{30,31} consiste en administrarla en una dosis de 40 mg/kg/día durante cuatro días. La GAT se diluye primero en 500 ml a 1 L de solución fisiológica y se infunde

durante un periodo de cuatro a cinco horas a través de una vía intravenosa equipada con un filtro para microagregados. Se agregan 40 mg de metilprednisolona al frasco de infusión y se administra metilprednisolona por vía oral en cuatro dosis divididas hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/día. Se continúa el tratamiento con metilprednisolona hasta una dosis máxima de 56 mg/día en los pacientes que sufren calosfríos, fiebre o urticaria. En los enfermos en los que se desarrolla el cuadro florido de enfermedad del suero equino, la dosis de metilprednisolona se aumenta hasta un máximo de 64 mg/día. La reducción gradual de esteroides comienza al final de la segunda semana, y se suspenden en 30 días. Debido a que la GAT puede disminuir la cuenta plaquetaria, se administran transfusiones de plaquetas según se requiera para mantenerlas por arriba de 20,000/ μ l.

La ciclosporina se administra por vía oral en una dosis de 10 a 12 mg/kg/día en dos dosis divididas, con objeto de alcanzar niveles sanguíneos de 500 a 800 ng/ml o una concentración sérica de 100 a 200 ng/ml. Después de 29 días la dosis de ciclosporina puede disminuirse hasta una concentración sanguínea total de 200 a 500 ng/ml.^{30,31} La ciclosporina se continúa por lo menos durante seis meses; puede causar hipertensión, toxicidad renal, hipomagnesemia, vitiligo, temblores, hipertriosis, propensión a neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) e hiperplasia gingival.^{30,31} En un estudio se administró 300 mg de pentamidina aerosolizada cada cuatro semanas como profilaxis para la NPC.³¹

A diferencia de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, los que responden al tratamiento inmunosupresor no están realmente curados. Muchos continúan teniendo citopenias moderadas,³³ el 20 a 36 por ciento de estos pacientes recaen con anemia aplásica,^{30,31,33} y hasta el 20 a 36 por ciento desarrollará trastornos clonales, como hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome mielodisplásico e incluso leucemia aguda.^{30,31} Existe también mayor riesgo de desarrollar tumores sólidos después del tratamiento de la anemia aplásica, pero es el mismo para los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o trasplante alogénico de médula ósea.³⁴ De los enfermos que recaen después de responder en forma inicial al tratamiento inmunosupresor, más del 50 por ciento responde por segunda ocasión.^{30,31}

Debido a que la inmunosupresión no cura la anemia aplásica y se asocia con tasas significativas de recaída y evolución a trastornos clonales, un aspecto importante es cómo tratar a los pacientes entre 20 y 40 años de edad. Algunos autores proponen que debe considerarse el trasplante alogénico de médula ósea en este grupo de edad, en especial porque los nuevos programas de acondicionamiento parecen ser capaces de reducir la gravedad de la EICH.^{32,35} A falta de resultados de estudios clínicos controlados que comparen el tratamiento inmunosupresor de tres agentes con el trasplante alogénico de médula ósea de un hermano donador compatible, los médicos deben individualizar el tratamiento para los pacientes con edades entre 20 y 40 años. Una persona de 38 años de edad que realiza ejercicios en forma regular y no tiene factores de riesgo identificables puede ser un candidato para trasplante de médula ósea, mientras que alguien de la misma edad con múltiples factores de riesgo, como enfermedad cardiopulmonar por tabaquismo, no será un buen candidato. El trasplante alogénico de donador no relacionado compatible ha producido tasas de supervivencia a dos años de solo 29 por ciento por EICH severa.³⁰ Un trabajo inquietante evaluó a 10 pacientes con anemia aplásica severa que fueron tratados con dosis altas de ciclofosfamida IV (45 mg/kg/día) durante cuatro días consecutivos.³⁶ Algunos pacientes recibieron también ciclosporina. Solo se administró un curso de ciclofosfamida. Siete de los 10 pacientes tuvo una respuesta hematológica completa y seis aún están vivos después de un seguimiento promedio de 10.8 años (rango de 7.3 a 17.8 años). Es claro que este manejo debe ser probado y evaluado en forma más profunda.

Definición

En la aplasia pura de eritrocitos adquirida (APEA), la reticulocitopenia es profunda y casi no existen precursores eritroides en la médula ósea. Sin embargo, los elementos mieloides y megacariocíticos medulares están conservados y las cuentas de leucocitos y plaquetas en sangre periférica son normales. Estos datos indican que, en este desorden, se afectan los precursores eritroides, pero no las células tronco pluripotenciales.

Fisiopatología

Se piensa que en la APEA la eritropoyesis está inhibida principalmente por mecanismos inmunes, incluyendo autoanticuerpos y supresión de los progenitores eritroides mediada por células T en una fase posterior a la fase de diferenciación eritroide de la UFC-E y antes de la formación de los proeritroblastos.³⁷ Las células T, en especial los linfocitos granulares grandes (LGG-T), pueden participar en la supresión de la eritropoyesis, y en algunos casos existió evidencia de que la supresión era causada por células clonales T.³⁸ Se ha descrito también inhibición de la eritropoyetina por autoanticuerpos, aunque parece muy poco común.³⁹ Es probable que existan otros dos mecanismos que causen APEA: el ataque específico a los precursores eritroides por el parvovirus B-19 (un reporte reciente indica que el 14 por ciento de los casos fueron causados por este virus⁴⁰) y una alteración hematopoyética clonal subyacente que puede ser un pródromo de un síndrome mielodisplásico.³⁹ La APEA puede clasificarse con base en su etiología [ver tabla 3].

Tabla 3 Causas de aplasia pura de eritrocitos adquirida

Primaria

- Asociada con timoma en el 10 a 15 por ciento de los casos³⁷
- Causas idiopáticas

Secundaria

- Neoplasias: leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, pródromo de síndromes mielodisplásicos³⁷
- Lupus eritematosos sistémico o artritis reumatoide
- Asociada con embarazo
- Asociada con anemia hemolítica autoinmune
- Medicamentos: los que se asocian con más frecuencia son fenitoína, clorpropamida, zidovudina,⁴¹ trimetoprim-sulfametoxazol, isoniácida³⁷
- Insuficiencia de múltiples glándulas endócrinas
- Amiloidosis primaria
- Infecciones: mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, infección por parvovirus, VIH³⁷
- Trasplante de médula ósea ABO-incompatible

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica de la APEA suele incluir una tomografía computada de tórax por la posibilidad de timoma, el análisis inmunofenotípico de los linfocitos de sangre circulante o de médula ósea para identificar proliferación de LGG, citogenética de la médula para estudiar la posibilidad de síndromes mielodisplásicos y pruebas de anticuerpos contra parvovirus.⁴⁰

Ocurre eritroblastopenia en una pequeña proporción de pacientes con anemia hemolítica autoinmune, que puede ser causada por autoanticuerpos dirigidos contra normoblastos en maduración. El tratamiento de la infección por VIH con zidovudina (también conocida como AZT) produce anemia en virtualmente todos los pacientes, caracterizada por macrocitosis significativa.⁴¹ La hipoplasia eritroide moderada es la causa habitual de esta anemia, que puede progresar a APEA.

La APEA puede complicar al trasplante alogénico de médula ósea con incompatibilidad ABO; en estos casos el receptor del suero continúa expresando isohemaglutininas anti-A o anti-B contra el antígeno A o B del donador expresado en la superficie de los progenitores eritroides.⁴² En la APEA del embarazo los anticuerpos contra las UFE-E suelen desaparecer después del parto, coincidiendo con la remisión clínica.⁴³

La infección por parvovirus es la causa de las crisis aplásticas temporales que ocurren en los pacientes que tienen trastornos hemolíticos severos. La médula de los pacientes con estos trastornos debe compensar la hemólisis periférica aumentando su producción hasta siete veces, por lo que suele presentar una intensa hiperplasia eritroide. Aunque la infección por parvovirus puede afectar a todas las células precursoras, las de tipo eritroide son las más dañadas.⁴⁰ Por lo general ocurre recuperación espontánea en una a dos semanas después del inicio de la infección. Una característica diagnóstica de la infección por parvovirus es la aparición de pronormoblastos gigantes en la médula [ver figura 4]. La asociación de la APEA con proliferación de LGG y leucemia cada vez se reconoce más. El uso rutinario de estudios de rearrreglos de genes del receptor de la célula T en una serie mostró que nueve de 14 pacientes tuvo un trastorno clonal de LGG.⁴⁴ Al parecer estas células median directamente la inhibición de la eritropoyesis.^{40,44}

En quizá hasta el 20 por ciento de los casos la APEA puede ser el pródromo de un síndrome mielodisplásico o incluso de leucemia mieloide aguda.^{40,42} La distinción en el momento del diagnóstico puede ser difícil a menos que se detecte una alteración citogenética mielodisplásica típica durante el estudio de la médula ósea.

Tratamiento

El tratamiento de la APEA depende de la causa identificada. Deben suspenderse los medicamentos agresores y, si existe un timoma, éste debe extirparse,⁴² lo que causa mejoría en alrededor de un tercio de los pacientes.⁴² Cuando la cirugía es imposible o el timoma es resistente a la quimioterapia, debe considerarse un curso de prednisona combinado con ocreótido, un análogo de somatostatina que se une a los timomas y puede inhibir la función de las células tímicas inmunes.⁴⁵

En los casos de aplasia primaria de eritrocitos el tratamiento puede iniciarse con prednisona, 60 mg por vía oral diario en dosis divididas, continuando este esquema durante uno a tres meses.⁴⁰ Si el paciente no responde, lo

que se valora por los reticulocitos, se agregará ciclofosfamida o azatioprina, en dosis de 2 a 3 mg/kg/día por vía oral. Los pacientes con alteraciones citogenéticas de la médula ósea sugestivas de síndrome mielodisplásico responden mal.^{40,44} Algunos pacientes refractarios a otras formas de tratamiento han tenido buena respuesta a la infusión de IgG I.V., siendo la dosis estándar de 0.4 g/kg/día durante cinco días.⁴⁶ Este tratamiento da buen resultado en los pacientes en los que la infección por parvovirus es la causa de la APEA.⁴⁰ Para los pacientes con SIDA, infección por parvovirus y APEA, puede ser necesario continuar la administración de IgG I.V. En un caso se administró IgG I.V. en dosis de 0.4 g/kg cada 2 a 3 semanas durante más de 50 meses.⁴⁷ Los pacientes con proliferación de LGG como causa subyacente responden bien a la ciclofosfamida.^{44,48} Por lo general, las dosis bajas de ciclofosfamida (50 a 100 mg v.o.) administradas diario durante 3 a 6 meses son suficientes para producir remisión, que se asocia en ocasiones con desaparición de la proliferación de LGG.^{44,47} Cuando existe mala respuesta los pacientes suelen mejorar con ciclosporina oral.^{44,47}

Se ha demostrado que la ciclosporina, en dosis de 12 mg/kg/día⁸⁰ produce respuestas del orden del 65 por ciento, incluso en pacientes que no responden a los esteroides, plasmaféresis, ciclofosfamida y azatioprina.^{42,49} Se ha administrado GAT para la APEA en pacientes refractarios, en forma semejante a como se usa en la anemia aplásica (40 mg/kg/día I.V. durante cuatro días).⁴²

Defectos en la producción relacionados con hiperplasia eritroide en la médula y eritropoyesis ineficaz

Puede presentarse anemia con reticulocitopenia a pesar de que en la médula exista una hiperplasia eritroide intensa. Esta situación paradójica se presenta cuando existe eritropoyesis ineficaz o hemólisis intramedular. El defecto primario puede afectar en forma generalizada la línea eritroide, o bien subpoblaciones específicas de precursores eritroides en desarrollo. Algunas de estas subpoblaciones escapan a la muerte en la médula, pero su progenie ha sufrido un daño tan grave que es retirada rápidamente de la circulación, dando de esta manera la impresión de que existe hemólisis periférica. Se pueden observar otros signos de eritropoyesis ineficaz, incluyendo ictericia, un nivel de urobilinógeno fecal marcadamente elevado, un nivel muy alto de deshidrogenasa láctica en suero, una saturación de la capacidad de fijación de hierro sérico de 75 a 90 por ciento y, ocasionalmente, depósito hepático de hierro en un patrón idéntico al que se ve en la hemocromatosis. El cuadro ferrocínético típico muestra depuración rápida del hierro plasmático, lo que indica intensa actividad de las células eritroides precursoras. Sin embargo, la llegada de eritrocitos marcados a la circulación periférica está muy disminuida, lo que sugiere que los precursores son destruidos por hemólisis intramedular.

Entre las enfermedades que producen eritropoyesis ineficaz importante se incluyen las anemias megaloblásticas, las anemias sideroblásticas, la talasemia, los síndromes mielodisplásicos y la metaplasia mieloide agnógena.

ANEMIAS MEGALOBLASTICAS

Definición

Las anemias megaloblásticas se caracterizan por la presencia de macrocitosis; el frotis periférico muestra macroovalocitos, eritrocitos con forma de cola de pescado, neutrófilos hipersegmentados, y ocasionalmente eritrocitos nucleados [ver figura 2]. El encontrar un neutrófilo polimorfonuclear con seis lóbulos o que un cinco por ciento de los polimorfonucleares tengan cinco lóbulos constituye una fuerte evidencia de anemia

megaloblástica. En los casos graves se encuentra también granulocitopenia y trombocitopenia. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide megaloblástica y metamielocitos gigantes.⁵⁰ Si coexiste una deficiencia grave de hierro estará bloqueada la expresión morfológica completa de la megaloblastosis, aunque la presencia de metamielocitos gigantes en la médula y de polimorfonucleares hipersegmentados en la sangre periférica no se verá afectada.

Fisiopatología

Las anemias megaloblásticas son causadas por deficiencia de cobalamina o ácido fólico, por medicamentos que interfieren con la síntesis del ADN, con la absorción o el metabolismo de la cobalamina, y por trastornos genéticos que interfieren con el metabolismo del ADN o con la absorción o distribución de la cobalamina.

La eritropoyesis megaloblástica se caracteriza por síntesis de ADN defectuosa y detención en la fase G₂, con alteraciones en la maduración celular y aparición de células que no sintetizan ADN que tienen un contenido anómalo del mismo. Esto ocasiona maduración asincrónica entre el núcleo y el citoplasma.⁵⁰ La producción de ARN y la síntesis de proteínas continúa y, por lo tanto, se producen células más grandes, o megaloblastos. La eritropoyesis ineficaz es causada quizá por incremento de la apoptosis.^{51,52} Se presume que defectos semejantes en la síntesis de ADN caracterizan las alteraciones mucosas del estómago y la lengua. En la línea granulocítica la presencia de metamielocitos gigantes representa granulopoyesis ineficaz.⁵⁰

Papel del ácido fólico y de la cobalamina Las interacciones entre el ácido fólico y la cobalamina son críticas en el metabolismo de las unidades de carbono único, principalmente de los análogos de metileno y de formil, que tienen un papel clave en la síntesis de ADN y las purinas [ver figura 5a]. Existen dos coenzimas principales de la cobalamina, la adenosilcobalamina y la metilcobalamina. La adenosilcobalamina es la coenzima para la metilmalonil-CoA mutasa, que cataliza un paso en el catabolismo del ácido propiónico [ver figura 5b].⁵³ La metilcobalamina es la coenzima de la metionina sintetasa, que funciona como una metiltransferasa en la reacción que convierte 5-metiltetrahidrofolato (CH₃-THF₁) a tetrahidrofolato (THF₁) [ver figura 5a].⁵³ La cobalamina y el folato [ver figura 6] se combinan en la reacción de la sintetasa de metionina [ver figura 5a], en la que el grupo metil del CH₃-THF₁ es transferido a la cobalamina para formar metilcobalamina. La metilcobalamina transfiere entonces su grupo metil a la homocisteína para formar metionina. El monoglutamato tetrahidrofolato (THF₁) que se forma por esta reacción es poliglutamado por medio de la enzima folilpoliglutamato sintetasa, y un grupo metilo se añade a él por medio de la serina-glicina metiltransferasa para formar 5,10 metileno THF_n. El 5,10-metileno THF_n proporciona su metileno para convertir el desoxiuridilato a timidilato, un paso clave en la síntesis del ADN. El 5-10, metileno THF_n puede también convertirse en forma directa en CH₃-THF_n por medio de la enzima 5,10-metileno tetrahidrofolato reductasa, lo que hace que se disponga de su grupo metil para la sintetasa de metionina dependiente de cobalamina. El formil THF_n (también llamado leucovorín, ácido folínico o factor citrovorum) también tiene un papel importante en la síntesis de purinas y, por lo tanto, en el metabolismo del ADN. Puede ser generado por oxidación del 5-10 metileno THF_n o directamente del THF_n por acción de la enzima formil THF sintetasa, en donde la metionina proporciona el grupo metil [ver figura 5a].⁵³ Cuando existe deficiencia de cobalamina, el metileno THF₁ no puede transferir su grupo metil a la cobalamina, por lo que no se libera para poliglutamarse por medio de la poliglutamato sintetasa [ver figura 5a]. Se requiere la forma poliglutamada para la síntesis de metileno THF_n o de formil THF_n, por lo que se bloquea la síntesis de ADN y de

purinas. Esta es la hipótesis del atrapamiento del metilfolato y la apoya el encontrar incremento en los niveles de $\text{CH}_3\text{-THF}_1$ en el plasma de pacientes con deficiencia de cobalamina. Una explicación alternativa es la hipótesis de ausencia de grupos metil, en la que la deficiencia de cobalamina altera la generación de metionina, que entonces no puede proporcionar los grupos metilo necesarios para que la enzima formil THF_n sintetasa produzca formil THF_n .

Figura 5 Función de cobalamina y folato en la síntesis del ADN	Figura 6 Estructura del ácido fólico

La exposición a anestesia con óxido nitroso (N_2O) por un tiempo tan corto como seis horas produce megaloblastosis en la médula; la exposición crónica a N_2O puede ocasionar una neuropatía similar a la que se ve en la deficiencia grave de cobalamina. Aparecen promielocitos gigantes y metamielocitos en la médula en forma rápida y pueden encontrarse neutrófilos hipersegmentados en sangre periférica una semana después. La concentración de folato en suero aumenta con rapidez y los niveles de metionina caen porque el N_2O inactiva la metionina sintetasa. Los niveles aparentemente normales de cobalamina pueden ser explicados por la incapacidad que tiene el ensayo en el plasma para distinguir los análogos inactivos de la metilcobalamina activa.⁵⁴ Esta observación apoya la importancia del metabolismo de la metionina en la megaloblastosis de la deficiencia de folatos y cobalamina.

Otros aspectos del metabolismo del folato y la cobalamina

Debido a que ni el ácido fólico ni la cobalamina se producen en cantidades adecuadas en los humanos, ambos deben ser absorbidos a partir de los alimentos. En particular, la cobalamina deriva de fuentes microbianas y se ingiere a través de la carne o los huevos.

La mayor parte del ácido fólico presente en la dieta se encuentra en la forma de poliglutamato y es absorbido en la mucosa intestinal. La absorción del ácido fólico marcado radiactivamente se acerca al 80 por ciento de una dosis de 200 μg .^{50,53} En el suero una pequeña cantidad de folato se fija a una proteína específica, y aún se desconoce el papel de esta proteína fijadora en el metabolismo del folato. Los niveles séricos de folato parecen mantenerse gracias al folato que se absorbe de los alimentos. Se ha observado circulación enterohepática del folato, en la que el ácido fólico que pasa hacia la bilis y al intestino delgado se absorbe de manera cuantitativa. En modelos animales la administración de etanol bloquea la entrada de folato hacia la bilis. Este efecto podría, en parte, ser la causa de la rápida caída en los niveles de folato sérico que se observa ocho horas después del consumo de alcohol. Una disminución similar en los niveles séricos de folato se observa después de la ingestión de fenitoína. Los requerimientos diarios de cobalamina son de alrededor de 1 μg , y la cantidad proporcionada por la dieta occidental habitual, que es rica en productos animales, varía de 5 a 15 μg .⁵⁵

Las proteínas R son un tipo de glucoproteínas fijadoras de cobalamina producidas por granulocitos y otros tejidos. El factor intrínseco (FI) es una glucoproteína de 45 kd secretada por las células parietales gástricas que es

muy específica para la cobalamina íntegra. El complejo proteína R-cobalamina no se une a los receptores ileales, por lo que no se absorbe. En el estómago la cobalamina se une preferentemente a las proteínas R más que al FI,^{50,53,55} por lo tanto, es el complejo proteína R-cobalamina fisiológicamente inactivo el que se libera al duodeno. Sin embargo, en el duodeno y el intestino delgado las proteasas pancreáticas, junto con la pepsina, degradan las proteínas R, liberando la cobalamina y permitiendo su unión al FI. Por lo tanto, la atrofia gástrica y la insuficiencia pancreática contribuyen a la malabsorción de la cobalamina.^{53,55} El complejo FI-cobalamina, en presencia de Ca^{2+} y un pH mayor de 5.4, se une en forma específica a un número limitado de sitios en las microvellosidades de las células de la mucosa en la porción terminal del íleo, en donde tiene lugar la absorción [ver figura 7].^{53,55}

Figura 7
Asimilación de la cobalamina.

En el plasma la mayor parte de la cobalamina se une a las proteínas R transcobalaminas I y III (TC-I y TC-III), que no son muy importantes desde el punto de vista fisiológico, que se sintetizan en forma parcial en los precursores de granulocitos y que pueden servir como almacén de cobalamina. Estas se saturan en alrededor del 70 por ciento con cobalamina y sus análogos.⁵⁶ La proteína transportadora de importancia fisiológica es la transcobalamina-II (TC-II), que tiene considerable especificidad para la cobalamina y que se satura en solo el cinco a 10 por ciento. Existen receptores para el complejo TC-II-cobalamina en muchas membranas celulares. La TC-II fija alrededor del 90 por ciento de una dosis recién inyectada de cobalamina, y el complejo es depurado con rapidez con una vida media de seis a nueve minutos.^{55,56} En la deficiencia congénita de TC-II, que causa anemia megaloblástica severa, tanto el transporte de cobalamina en plasma como su absorción están deteriorados. La menor absorción de cobalamina en esos casos implica que la TC-II tiene alguna función dentro del enterocito ileal, en donde la cobalamina es transferida del FI a la TC-II.

La elevación de los niveles de cobalamina que se observa en pacientes con leucemia granulocítica crónica o granulocitosis significativa es causada por aumentos en la TC-I y, en menor grado, en la TC-III.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA

Además de la anemia macrocítica megaloblástica, el paciente con deficiencia de cobalamina puede tener atrofia de las papilas linguales y glositis. La neuropatía es la característica inicial en alrededor del 12 por ciento de los pacientes con anemia perniciosa sin anemia concomitante.⁵⁷ Los pacientes con deficiencia grave de cobalamina se quejan al inicio de parestesias. El sentido del tacto y el de la temperatura pueden estar afectados en un grado mínimo, con disminución en los reflejos y en la percepción de las vibraciones de alta frecuencia. La enfermedad puede progresar y afectar las porciones dorsales de la médula, lo que ocasiona ataxia y debilidad, y en la exploración física se encuentra una marcha con una base amplia, signo de Romberg, y una pérdida del sentido de la posición y de la vibración (en especial cuando se explora este último con un diapasón de 256 Hz). Si no se detecta y se trata el padecimiento, se extenderá hasta afectar las columnas laterales. Esto ocasionará incapacidad para caminar debido a la presencia de debilidad y espasticidad, las cuales pueden confirmarse por los datos de clonus sostenido, hiperreflexia y signo de Babinsky. Debido a que tanto los nervios periféricos como las columnas laterales y dorsales se encuentran afectadas, en algunas ocasiones estas manifestaciones neurológicas son

conocidas como degeneración subaguda combinada o enfermedad sistémica combinada subaguda. La afección de la memoria y la depresión pueden ser manifestaciones prominentes.⁵⁷ La deficiencia de cobalamina parece ser la causa de varios trastornos neuropsiquiátricos, manifestados por síntomas como parestesias, ataxia, debilidad de las extremidades, alteraciones de la marcha y defectos de la memoria. Otros síntomas reportados como manifestaciones de deficiencia de cobalamina incluyen alucinaciones y cambios en la personalidad y el estado de ánimo.⁵⁶ Sin embargo, es difícil relacionar estos síntomas con las lesiones de la médula espinal que ocurren en los estados de deficiencia de cobalamina.

Los investigadores han tratado de determinar si un defecto en la síntesis de metionina o alguna alteración en el metabolismo del ácido propiónico son la causa de la neuropatía asociada con la deficiencia de cobalamina [ver figura 5b], pero el mecanismo exacto sigue sin aclararse. Sin embargo, dos observaciones apuntan hacia la alteración en la sintetasa de metionina como causa de la neuropatía. Primero, la administración de N₂O a monos produce una neuropatía que es bloqueada por el tratamiento simultáneo con metionina. Segundo, un paciente con alteración congénita en la actividad de la sintetasa de metionina tuvo una neuropatía caracterizada por alteraciones en la marcha, torpeza y parestesias.^{50,57}

Diagnóstico

El cuadro clínico que en el pasado sugería el diagnóstico de deficiencia de cobalamina ha cambiado en forma significativa. El cuadro clínico clásico de la deficiencia de cobalamina consiste en anemia macrocítica con glositis o neuropatía. El aspirado y biopsia de la médula ósea revelan típicamente hiperplasia eritroide megaloblástica con metamielocitos gigantes.⁵⁰ La hiper celularidad puede ser tan importante y los megaloblastos tan inmaduros que los clínicos en ocasiones hacen el diagnóstico equivocado de leucemia.^{50,58} La introducción de los contadores electrónicos de células que pueden medir con exactitud el volumen corpuscular promedio (VCM) ha permitido la identificación de grados más sutiles de macrocitosis (VCM > 100 fl) que podrían no ser aparentes en el examen del frotis de sangre periférica. El dato de macrocitosis justifica la medición de los niveles de cobalamina y folato, pero es importante recordar que la macrocitosis puede ser causada por otras condiciones, incluyendo deficiencia de folatos, enfermedad hepática, abuso de alcohol, reticulocitosis e ingestión de medicamentos como los antimetabolitos, agentes alquilantes y zidovudina.^{41,59} Por otro lado, la macrocitosis de la anemia megaloblástica puede ser enmascarada por condiciones que pueden producir hipocromia y eritrocitos microcíticos, como la talasemia. Esta posibilidad debe considerarse en especial en pacientes de raza negra, entre los cuales existe una frecuencia alta de talasemia-alfa (alrededor del 30 por ciento). La talasemia-alfa concomitante puede minimizar la macrocitosis de la anemia perniciosa.⁵⁹ La anemia de la enfermedad crónica o la que es ocasionada por pérdida de sangre y deficiencia de hierro puede disminuir el grado de macrocitosis, pero no afecta la hipersegmentación de los neutrófilos. En un estudio se descubrió deficiencia de hierro en el 20 por ciento de 121 pacientes con anemia perniciosa.⁶⁰ En otro estudio, el 19 por ciento de los pacientes con anemia perniciosa no tuvieron anemia, y el 33 por ciento no tuvieron macrocitosis.⁶¹

La incidencia de cáncer gástrico, tumores carcinoides gástricos, cáncer esofágico,⁶² y quizá cáncer de colon y recto⁶³ es mayor en pacientes con anemia perniciosa que en los sujetos controles. La anemia perniciosa ocurre en asociación con otros padecimientos autoinmunes. Se observaron trastornos tiroideos autoinmunes en el 24 por ciento de 162 pacientes con anemia perniciosa.⁶⁴ Por lo tanto, la evaluación clínica del estado tiroideo debe ser parte del estudio diagnóstico en la anemia perniciosa.

Debe considerarse el diagnóstico de deficiencia de cobalamina en los pacientes que tengan trastornos neuropsiquiátricos, incluso en ausencia de anemia o macrocitosis. Los peligros de no pensar en el diagnóstico correcto son muchos. Pueden no existir anemia, macrocitosis y alteraciones en el frotis periférico, incluso en pacientes con concentraciones de cobalamina en suero entre 100 y 199 pg/ml. Por lo tanto, las indicaciones para considerar un diagnóstico de deficiencia de cobalamina han cambiado desde un cuadro clínico más o menos específico hasta uno más general que incluye neuropatía y ciertas formas poco descritas aún de disfunción cerebral.⁵⁷ Es posible que estas formas de presentación ocasionen mayor frecuencia de solicitudes para medir la concentración de cobalamina en suero. Las pruebas disponibles en la actualidad en los laboratorios clínicos proporcionan mediciones mucho más exactas que antes. Debe hacerse en forma simultánea la medición del nivel de folatos en los eritrocitos, ya que el metabolismo de la cobalamina se relaciona con el del folato [*ver figura 5a*]. Debido a que la deficiencia de cobalamina causa aumento en los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico, se ha propuesto que la medición de estos productos ayuda a definir el estado de deficiencia.^{59,65,66}

Durante el embarazo y en los estados de deficiencia de folatos ocurren concentraciones de cobalamina bajas en forma falsa.⁵⁹ Hasta hace poco la reducción en la cobalamina sérica no se consideraba significativa sino hasta que el valor era muy bajo (i.e., < 150 pg/ml). Sin embargo, en la actualidad es claro que los pacientes con concentraciones de cobalamina tan altas como de 250 pg/ml, y quizá incluso mayores, pueden tener deficiencia de cobalamina.^{59,61,65} Por fortuna, el encontrar macro-ovalocitos o PMN hipersegmentados en el frotis de sangre periférica sigue siendo un indicador sensible de la presencia de deficiencia de cobalamina.

Los pacientes que tienen una concentración sérica de cobalamina muy baja y anemia macrocítica deben someterse a un ensayo de tratamiento con cobalamina parenteral. El diagnóstico de deficiencia de cobalamina se confirma si el tratamiento produce reticulocitosis en tres o cuatro días y se asocia con aumento en la concentración de hemoglobina y reducción del VCM. La prueba de supresión con desoxiuridina (dU) es muy confiable para identificar a los pacientes con deficiencia de cobalamina. Esta prueba, que no está disponible en todos los laboratorios, se ha usado para investigar la anemia megaloblástica y ha proporcionado mucha de la información actual sobre las funciones de la cobalamina y el folato. Cuando las células de la médula ósea normal se preincuban con desoxiuridina fría, la incorporación subsecuente de la timidina- H^3 al ADN se reduce mucho. Esto se debe a que las células normales de la médula ósea convierten la dU a desoxiuridilato, que después es metilado a timidilato [*ver figura 5a*], que a su vez se convierte en trifosfato de desoxitimidina (dTTP), un sustrato para la síntesis de ADN. Por lo tanto, la preincubación con dU aumenta mucho el reservorio celular de dTTP, de modo que la conversión de timidina- H^3 en ADN se diluye y disminuye. Sin embargo, en las células de la médula deficientes en cobalamina y folato la deficiencia interfiere con la metilación de la dU a timidilato [*ver figura 5a*], de modo que la preincubación con dU no suprime la incorporación de timidina- H^3 al ADN.^{50,66}

Una vez que se hace el diagnóstico de deficiencia de cobalamina deberá buscarse la causa de la misma [*ver tabla 4*]. La fisiopatología de la anemia perniciosa parece incluir un fenómeno autoinmune, principalmente gastritis autoinmune y dos tipos de anticuerpos contra el factor intrínseco. Uno de estos anticuerpos anti-FI bloquea la unión de la cobalamina al FI, y el otro bloquea la fijación del complejo FI-cobalamina a los receptores ileales.⁶⁷ Clínicamente, se encuentran anticuerpos específicos anti-FI en el 70 por ciento de los pacientes con anemia perniciosa.

Tabla 4 Causas de deficiencia de cobalamina

Dieta inadecuada

- Vegetarianismo estricto

Absorción inadecuada

- Anormalidades gástricas que produzcan un factor intrínseco deficiente o defectuoso
 - Anemia perniciosa
 - Gastrectomía total
 - Gastritis
- Enfermedad del intestino delgado
 - Extirpación ileal o derivación
 - Síndrome de asa ciega con flora intestinal anormal
 - Malabsorción
 - Esprue tropical
 - Enfermedad de Crohn
- Insuficiencia pancreática

Interferencia con la absorción de cobalamina

- Medicamentos
 - Neomicina
 - Biguanidas
 - Colchicina
 - Etanol
 - Ácido aminosalicílico
 - Omeprazol
- Tenia que compite por la cobalamina

Degradación de las coenzimas de la cobalamina

- Anestesia con N₂O

Padecimientos congénitos raros

- Deficiencia de transcobalamina II
- Producción de factor intrínseco defectuoso

Existen otras causas de deficiencia de cobalamina, En los vegetarianos se desarrolla una anemia megaloblástica severa como resultado de la ingesta muy baja de cobalamina. También se han observado deficiencias de folato y hierro. Los infantes de madres vegetarianas pueden tener deficiencia severa de cobalamina, en especial si reciben leche materna.⁵⁶ La deficiencia de cobalamina es sorprendentemente común en países en vías de desarrollo, en donde las personas no son vegetarianos estrictos.⁵⁶ La incidencia es especialmente alta en mujeres embarazadas y niños preescolares.⁵⁶ La cirugía gástrica, en la que se eliminan el FI, la pepsina y componentes secretorios de ácido, suele causar deficiencia de cobalamina (en el 31 por ciento de los pacientes según un estudio⁶⁹). Los pacientes que

han sido sometidos a cirugía gástrica deben ser vigilados en forma rutinaria midiendo los niveles de cobalamina u homocisteína en plasma, recibiendo suplementos con cobalamina de por vida si los niveles están bajos.⁶⁹

El método general de estudio para el diagnóstico diferencial de la deficiencia de cobalamina se apoya en la prueba de Schilling, la cual mide la absorción de cobalamina marcada con cobalto 57 (⁵⁷Co). Después de que se administra una dosis de 1 µg de cobalamina marcada por vía oral, se administra una dosis de 1,000 µg de cobalamina no marcada por vía parenteral. La dosis parenteral satura a las transcobalaminas I, II y III, de tal manera que una porción importante del material absorbido es excretado por la orina. Si la cantidad de cobalamina marcada con ⁵⁷Co que se mide en una muestra de orina de 24 horas debidamente recolectada es menor del 10 por ciento de la cantidad administrada por vía oral, existe una absorción deficiente de cobalamina.

Se puede repetir la prueba de Schilling, agregando factor intrínseco oral suplementario. En la anemia perniciosa la adición de FI deberá corregir los resultados anormales de la prueba a menos que el FI administrado no sea completamente activo, el paciente secrete anticuerpos contra el FI o esté tomando medicamentos que interfieran con la absorción de cobalamina. La deficiencia prolongada de cobalamina afecta la captación a nivel del íleon, lo que altera los resultados de las pruebas. Por lo tanto, algunas personas no realizan la prueba de Schilling con FI hasta que el paciente ha recibido tratamiento con cobalamina por varias semanas.

Existen cada vez más reportes de pacientes con anemia perniciosa demostrada que tienen concentraciones séricas de cobalamina bajas o limítrofes pero prueba de Schilling normal. Parece ser que al progresar la lesión de atrofia gástrica de la anemia perniciosa, la capacidad de producir ácido-pepsina se pierde antes de que desaparezca toda la actividad del FI. Por lo tanto, en pacientes que se encuentran en una fase temprana de la enfermedad, puede existir suficiente FI para fijar la cobalamina libre administrada por vía oral en la prueba de Schilling y dar un resultado normal. Puede demostrarse malabsorción de cobalamina en estos pacientes por medio de una prueba denominada de Schilling con alimento, que se realiza con huevos de gallinas que han sido inyectados con cobalamina radioactiva.⁷⁰ Esta prueba revela si no existe suficiente ácido-pepsina para separar el complejo cobalamina-enzima y liberar la cobalamina libre para que se una al FI. Sin embargo, esta prueba de Schilling con alimento no está disponible con facilidad, por lo que si se sospecha anemia perniciosa en un paciente que aparentemente tiene una prueba de Schilling normal, deben realizarse otros estudios para confirmar el diagnóstico, incluyendo examinar la morfología de las células sanguíneas, medir anticuerpos anti-FI o los niveles séricos de homocisteína o ácido metilmalónico, o realizar un estudio terapéutico con administración parenteral de cobalamina.

Si las pruebas de Schilling con factor intrínseco no demuestran mejoría en los resultados en forma repetida, probablemente deberán investigarse causas de malabsorción de cobalamina no relacionadas con la deficiencia del FI. Por ejemplo, la insuficiencia pancreática puede originar malabsorción de la cobalamina si el páncreas dañado no produce tripsina o quimiotripsina en cantidades suficientes para digerir el complejo proteína R-cobalamina y de esta manera liberar a la vitamina para que forme el complejo con el FI [ver figura 7].

Tratamiento

El tratamiento con ácido fólico puede producir remisiones hematológicas parciales en los pacientes con deficiencia de cobalamina, pero no mejora la sintomatología neurológica. Debe iniciarse tratamiento específico inmediatamente después de que se haya hecho el diagnóstico de megaloblastosis y de que se hayan tomado

muestras para determinar los niveles de cobalamina. Si el paciente se encuentra sintomático por la presencia de una anemia grave, puede transfundirse en forma muy lenta un paquete globular para evitar el precipitar o el agravar una insuficiencia cardíaca congestiva. Esta constituye una de las pocas circunstancias en las cuales puede estar justificada la transfusión de una sola unidad, ya que ésta puede producir un incremento de un 25 por ciento en la capacidad de transporte de oxígeno. Debe administrarse una dosis grande de cobalamina debido a que la retención de la cobalamina parenteral es poca, pero variable, y la vitamina no es cara ni tiene efectos colaterales peligrosos. La respuesta de reticulocitos se inicia en cuatro a seis días, y si la cuenta de los granulocitos es baja, aumenta al mismo tiempo. La hipersegmentación de los polimorfonucleares desaparece después de 10 a 14 días, lo que sugiere que en las anemias megaloblasticas la granulopoyesis está afectada por la deficiencia de la cobalamina a dos niveles diferentes: el paso en el cual se determina el número de lóbulos de los polimorfonucleares, y otro nivel en el que los granulocitos maduran y abandonan la médula.⁵⁰ Las dosis semanales de 1,000 µg de cobalamina parenteral por seis semanas deben continuarse con dosis parenterales de 1,000 µg por mes de por vida. La preparación parenteral estándar es la cianobalamina. En el caso de insuficiencia pancreática puede administrarse cobalamina por vía parenteral o enzimas pancreáticas por vía oral. Debe diseñarse un tratamiento específico para los pacientes con formas intestinales de malabsorción.

Debido a que una pequeña cantidad de cobalamina se absorbe incluso en ausencia de FI y ya que solo se requiere 1 µg/día, se ha demostrado que son adecuadas las dosis orales de cobalamina de 300 a 1,000 µg/día en pacientes con anemia perniciosa, y esta forma de tratamiento evita las inyecciones mensuales (se recomiendan 1,000 µg/día).⁷¹

DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO

Los pacientes con anemia megaloblástica que no tienen glositis, antecedentes familiares de anemia perniciosa, o el cuadro neurológico de una enfermedad sistémica combinada probablemente tienen deficiencia de ácido fólico. Es importante el interrogatorio meticoloso acerca de los hábitos debido a que los malos hábitos alimenticios, la ingesta dietética insuficiente y el alcoholismo pueden ocasionar deficiencia grave de ácido fólico. Es factible que la anemia megaloblástica que se presenta durante la administración de medicamentos o durante el embarazo sea debida a deficiencia de ácido fólico. Debido a que la combinación de deficiencia de folato y hierro es común, con frecuencia se bloquea la expresión completa de la megaloblastosis y el paciente presenta una anemia dimórfica, más que la macro-ovalocitos fácilmente identificable. Sin embargo, persiste la hipersegmentación de los polimorfonucleares.^{50,72} Recientemente se ha descubierto una variable termolábil de la enzima 5,10-metileno tetrahydrofolato reductasa, C677T que causa una deficiencia enzimática relativa. Alrededor del cinco a 10 por ciento de la población general es homocigota para esta variante. La deficiencia enzimática interfiere con el reciclamiento del 5,10-metileno THFn a metil THFn, que a su vez proporciona el grupo metil para la conversión de homocisteína a metionina. No es sorprendente que el nivel de homocisteína en los pacientes afectados aumente, y éstos pueden desarrollar un estado de hipercoagulabilidad. Las mujeres embarazadas y no embarazadas que son homocigotas para la mutación C677T tienen niveles de folato en eritrocitos significativamente bajos,⁷³ pueden ser susceptibles a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y pueden tener hijos con defectos del tubo neural.^{73,74}

Fisiopatología

Se han identificado numerosas causas de deficiencia de ácido fólico [ver tabla 5]. La ingestión de etanol en

voluntarios bien nutridos no produce megaloblastosis, pero en pacientes con reservas de folato en límites el etanol puede disminuir la concentración sérica de folatos y bloquear la respuesta de reticulocitos a la administración de folato. El alcohol puede bloquear también la liberación de ácido fólico de los tejidos al suero.

Tabla 5 Causas de deficiencia de ácido fólico	
Mecanismo	Causa
Ingestión absoluta inadecuada	Alcoholismo Deficiencias nutricionales
Ingestión relativamente inadecuada (debido a un incremento en los requerimientos de ácido fólico)	Embarazo Hemólisis grave Hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal
Absorción inadecuada	Esprue tropical Enteropatía sensible a gluten (esprue no tropical) Enfermedad de Crohn Linfoma o amiloidosis del intestino delgado Enteropatía diabética Derivaciones o extirpaciones intestinales
Interferencia con el metabolismo del ácido fólitrimetoprim, pirimetamina	Bloqueo de la acción de la dihidrofolato reductasa por metotrexate Menor absorción de folato y depleción de folato tisular por sulfasalazina Medicamentos que interfieren por medios desconocidos: fenitoína, etanol, medicamentos antituberculosos, anticonceptivos orales?

Diagnóstico

Los niveles séricos de folato disminuyen súbitamente después de la ingestión de etanol; los niveles disminuyen en un plazo de dos semanas después de que se suspende la ingestión de folato en la dieta. Por lo tanto muchos pacientes hospitalizados tienen niveles séricos de folato disminuidos sin que exista una deprivación verdadera de folatos en los tejidos. En la evaluación de los pacientes con deficiencia de folato deben obtenerse los valores de folato sérico, cobalamina sérica y valores de folato en eritrocitos. El valor de folato en los eritrocitos refleja el depósito tisular,⁷² pero puede estar reducido en la deficiencia grave de cobalamina. En los estados de deficiencia aislada de cobalamina el valor sérico del folato suele ser normal o elevado (la llamada trampa de metilfolato). Es importante recordar que la deficiencia grave y de larga duración de la cobalamina ocasiona anorexia y alteraciones gastrointestinales, que pueden ocasionar deficiencia dietética de folatos. Como resultado, tanto los niveles de cobalamina como los de folatos serán bajos, lo que indica un estado de doble deficiencia. Cuando se ha diagnosticado deficiencia de folato deben establecerse otras medidas para esclarecer con precisión las causas de la deficiencia. En los casos en que es difícil pero necesario distinguir la megaloblastosis de la deficiencia de

cobalamina de la de deficiencia de folato, son útiles las concentraciones séricas de ácido metilmalónico y de homocisteína, que en la deficiencia de cobalamina estarán elevadas, mientras que en la deficiencia de folatos solo aumenta la concentración de homocisteína [ver figura 5].⁷²

En la mayoría de los pacientes (i.e., que no requieren una gran cantidad de folato por situaciones como hemólisis o embarazo), se presenta una respuesta hemotológica después de la administración de 200 µg de folato por día. La mayor demanda de folato durante el embarazo es de alrededor de 200 a 300 µg/día.⁷⁵ Aún más, los suplementos de folato parecen prevenir los defectos del tubo neural fetal.⁷⁶ Estos defectos del tubo neural pueden ocurrir en el embrión en etapas muy tempranas de la gestación (incluso antes de que se confirme el embarazo).^{73,74} Por lo tanto, se recomienda que las mujeres en edad reproductiva o que estén planeando embarazarse reciban alrededor de 400 µg de folato al día. Las mujeres homocigotas para la mutación C677T deben también tomar suplementos de folato. Algunos alimentos como la harina y los cereales pueden estar enriquecidos con ácido fólico. Sin embargo, se ha expresado la preocupación de que los suplementos de folato enmascaren la megaloblastosis de la anemia perniciosa, causando neuropatía severa en lugar de anemia.⁷⁷

Tratamiento

El tratamiento estándar para la deficiencia de ácido fólico consiste en la administración de 1 mg/día por vía oral. La respuesta se manifiesta por la presencia de reticulocitosis en cuatro a seis días, ausencia de megaloblastosis y normalización de los valores hematológicos, lo que confirma el diagnóstico de deficiencia de folato. Sin embargo, la hipersegmentación de los neutrófilos desaparece solamente después de que han pasado 10 a 14 días.⁵⁰ La megaloblastosis y la depresión medular grave secundaria a medicamentos que bloquean a la dihidrofolato reductasa, como la pirimetamina y el metotrexate, pueden tratarse con ácido folínico. En el caso de toxicidad después de la administración de dosis únicas elevadas de metotrexate será suficiente la administración de una dosis única equivalente (i.e., miligramo por miligramo) de ácido folínico IM. En los casos de toxicidad después del tratamiento crónico con pirimetamina, pueden administrarse de 1 a 5 mg de ácido folínico por día sin bloquear los efectos antipalúdicos de la pirimetamina. La megaloblastosis debida a tratamiento anticonvulsivante puede tratarse con 1 mg de ácido fólico por día. Se recomienda la profilaxis durante el embarazo, y también puede ser de utilidad en los pacientes que tienen hemólisis crónica grave.

Si la causa de la megaloblastosis no está claramente relacionada con anormalidades del metabolismo de la cobalamina o del ácido fólico, deberán buscarse otras causas de alteración en la síntesis del ADN. Muchos de los medicamentos antineoplásicos e inmunosupresores que interfieren con la síntesis de ADN producen también megaloblastosis. Entre los medicamentos se incluye el fluoruracilo, la hidroxiurea, la mercaptopurina, la tioguanina, la citarabina y la azatioprina.

ANEMIAS SIDEROBLASTICAS

Las anemias sideroblásticas son un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracterizan por la presencia de anemia y eritropoyesis ineficaz.

Fisiopatología

Las anemias sideroblásticas no tienen una etiología única. En estos padecimientos aparecen subpoblaciones de

células eritroides en la médula y grupos distintos de células se ven afectados en grados diferentes. Esto puede explicar la apariencia dimórfica de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica. Las alteraciones en la síntesis del hem pueden ser la causa más frecuente, y se han descrito defectos moleculares de la enzima 5-aminolevulinato sintetasa.^{78,79} Esta enzima inicia la vía de síntesis del hem y su alteración afecta en forma importante la producción de esta molécula. En otros casos existen delecciones importantes en el ADN mitocondrial. El hierro penetra en los precursores eritroides pero, debido a que la síntesis del hem está alterada, no puede incorporarse al hem y se acumula en la cresta de la mitocondria.

Diagnóstico

Los pacientes pueden tener anemia refractaria o hemocromatosis. El diagnóstico de anemia sideroblástica se establece por reticulocitopenia, presencia de sideroblastos en anillo (normoblastos en la médula ósea con grandes incrustaciones de hierro no ferritina en la mitocondria [*ver figura 8*], capacidad de fijación de hierro saturada (por lo general de 80 por ciento), elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) en suero, depósito de hierro en el hígado en un patrón indistinguible de la hemocromatosis y un frotis de sangre periférica bizarro, con hipocromía, eritrocitos distorsionados y puntilleo basófilo.^{78,79} El estudio citogenético de la médula ósea puede revelar uno de los patrones típicos observados en los síndromes mielodisplásicos. Las anemias sideroblásticas se clasifican en cuatro grupos diferentes [*ver tabla 6*].

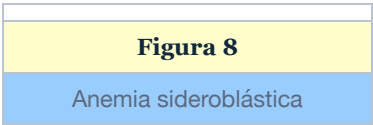


Tabla 6 Anemias sideroblásticas	
Tipo	Padecimiento
Variedad hereditaria, probablemente benigna	Padecimientos ligados al sexo, padecimientos autosómicos
Variedad adquirida probablemente benigna	Deleciones del ADN mitocondrial (síndrome de Pearson)
Variedad probablemente Benigna	Inducida por medicamentos (v. gr., isoniazida u otros medicamentos antituberculosos), intoxicación por plomo, sideroblastosis alcohólica, anemia que responde a piridoxina
Trastorno clonal (síndrome mielodisplásico)	Anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia sideroblástica idiopática adquirida

Tratamiento

Para fines pronósticos es importante decidir si el paciente tiene una forma benigna o maligna de la enfermedad. Los indicadores de la forma maligna son granulocitopenia, trombocitopenia, granulopoyesis displásica en la médula, megacariocitos bilobulados [*ver figura 2*], y cuerpos de Auer. En forma esporádica, algunos pacientes con la variedad benigna pueden tener una respuesta de los reticulocitos y la hemoglobina a la administración de piridoxina en dosis de 200 mg/día, con o sin ácido fólico.⁸⁰ Los pacientes con signos y síntomas de hemocromatosis tienen serios problemas debido a que su anemia no suele permitir la extracción de hierro por medio de flebotomías repetidas. En tales circunstancias pudiera ser de utilidad el empleo de infusiones intravenosas o subcutáneas de desferroxamina para favorecer la salida de hierro. El beber té con los alimentos puede ayudar a bloquear el aumento en la absorción de hierro. La anemia puede ser lo bastante grave como para necesitar la transfusión de paquetes globulares, pero esto sólo intensificará los problemas relacionados con el metabolismo del hierro. En el manejo de la anemia es de importancia crítica el suspender la exposición a los agentes agresores, particularmente el alcohol.

Reconocimientos

Figuras 1 y 6 Talar Agasyan.

Figura 5 Alan D. Iselin.

Figura 7 Tom Moore.

Bibliografía

1. Means RT Jr, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 80:1639, 1992 [PMID 1391934]
2. Cash JM, Sears DA: The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. Am J Med 87:638, 1989 [PMID 2589399]
3. Lacombe C: Resistance to erythropoietin. N Engl J Med 334:660, 1996
4. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, et al: Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. Am J Med 89:161, 1990
5. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al: Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. Ann Intern Med 117:739, 1992 [PMID 1416576]

6. Dowlati A, R'Zik S, Fillet G, et al: Anaemia of lung cancer is due to impaired erythroid marrow response to erythropoietin stimulation as well as relative inadequacy of erythropoietin production. *Br J Haematol* 97:297, 1997 [PMID 9163591]
7. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 334:619, 1996 [PMID 8592524]
8. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al: Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 84:1056, 1994 [PMID 7741835]
9. Mladenovic J: Aluminum inhibits erythropoiesis in vitro. *J Clin Invest* 81:1661, 1988
10. Adamson JW, Kelly MR, Haley NR, et al: Correction of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Blood* 72 (suppl):35a, 1988
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73, 1987 [PMID 3537801]
12. Altmann P, Plowman D, Marsh F, et al: Aluminum chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminum. *Lancet* 1:1012, 1988 [PMID 2896867]
13. Zauber NP, Zauber AG: Hematologic data of healthy very old people. *JAMA* 257: 2181, 1987 [PMID 3560399]
14. Baldwin JG Jr: Hematopoietic function in the elderly. *Arch Intern Med* 148: 2544, 1988
15. Coleman N, Herbert V: Hematologic complications of alcoholism: overview. *Semin Hematol* 17:164, 1980
16. Lindenbaum J: Folate and vitamin B₁₂ deficiencies in alcoholism. *Semin Hematol* 17:119, 1980
17. Straus DJ: Hematologic aspects of alcoholism. *Semin Hematol* 10:183, 1973

18. Conrad ME, Barton JC: Anemia and iron kinetics in alcoholism. *Semin Hematol* 17:149, 1980
19. Yunis AA: Chloramphenicol-induced bone marrow suppression. *Semin Hematol* 10:225, 1973
20. Ettinghausen SE, Moore JG, White DE, et al: Hematologic effects of immunotherapy with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 in cancer patients. *Blood* 69:1654, 1987 [PMID 3495302]
21. Rozman C, Marin P, Nomdedeu B, et al: Criteria for severe aplastic anaemia. *Lancet* 2:955, 1987 [PMID 2889870]
22. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al: Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 70:177, 1988 [PMID 3056497]
23. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al: Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 336:1059, 1997
24. Tzakis AG, Ardit M, Whittington PF, et al: Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 319:393, 1988 [PMID 3135496]
25. Young NS: Autoimmunity and its treatment in aplastic anemia. *Ann Intern Med* 126:166, 1997
26. Hoffman R, Young N, Ershler WB, et al: Diffuse fasciitis and aplastic anemia: a report of four cases revealing an unusual association between rheumatologic and hematologic disorders. *Medicine (Baltimore)* 61:373, 1982 [PMID 7144530]
27. Young NS, Maciejewski J: The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 336:1365, 1997
28. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al: A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood* 88:1983, 1996 [PMID 8822917]
29. Doney K, Storb R, Buckner CD, et al: Treatment of gold-induced aplastic anaemia with immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 68:469, 1988 [PMID 3259892]

30. Young NS, Barrett AJ: The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 85:3367, 1996

31. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al: Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 85:3058, 1995 [PMID 7756640]

32. Doney K, Leisenring W, Storb R, et al: Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 126:107, 1997

33. Frickhoffen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 324:1297, 1991

34. Soci?? G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al: Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 329:1152, 1993

35. Paquette RL, Tebyani N, Frane M, et al: Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 85:283, 1995 [PMID 7803802]

36. Brodsky RW, Sensenbrenner LL, Jones RJ: Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 87:491, 1996

37. Dessypris EN: The biology of pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 28:275, 1991

38. Maung ZT, Norden J, Middleton PG, et al: Pure red cell aplasia: further evidence of T cell clonal disorder. *Br J Haematol* 87:189, 1994 [PMID 7947244]

39. Casadevall N, Dufuy E, Molho-Sabatier P, et al: Brief report: autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 334:630, 1996 [PMID 8592526]

40. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, et al: The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 87:4831, 1996 [PMID 8639856]

41. Walker RE, Parker RI, Kovacs JA, et al: Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi sarcoma treated with zidovudine. *Ann Intern Med* 108:372, 1988 [PMID 3422548]

42. Marmont AM: Therapy of pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 28:285, 1991
43. Baker RI, Manoharan A, De Luca E, et al: Pure red cell aplasia of pregnancy: a distinct clinical entity. *Br J Haematol* 85:619, 1993 [PMID 8136286]
44. Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A: Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood* 87:3000, 1996 [PMID 8639922]
45. Palmieri G, Lastoria S, Colao A, et al: Successful treatment of a patient with thymoma and pure red-cell aplasia with octreotide and prednisone. *N Engl J Med* 336:263, 1997 [PMID 8995089]
46. McGuire WA, Yang HH, Bruno E, et al: Treatment of antibody-mediated pure red-cell aplasia with high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 317:1004, 1987 [PMID 3116428]
47. Ramratnam B, Gollerkeri A, Schiffman FJ, et al: Management of persistent B19 parvovirus infection in AIDS. *Br J Haematol* 91:90, 1995 [PMID 7577659]
48. Yamada O, Mizoguchi H, Oshimi K: Cyclophosphamide therapy for pure red cell aplasia associated with granular lymphocyte-proliferative disorders. *Br J Haematol* 97:392, 1997
49. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB, et al: Treatment of refractory pure red cell aplasia with cyclosporine A: disappearance of IgG inhibitor associated with clinical response. *Br J Haematol* 78:114, 1991 [PMID 1904268]
50. Wickramasinghe S: Morphology biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. *Bailliere's Clin Haematol* 8:441, 1995
51. Koury MJ, Horne DW: Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4067, 1994 [PMID 8171036]
52. Igram CF, Davidoff AN, Marais E, et al: Evaluation of DNA analysis for evidence of apoptosis in megaloblastic anaemia. *Br J Haematol* 96:576, 1997

53. Tefferi A, Pruthi RK: The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin Proc* 69:181, 1994
54. Skacel PO, Hewlett AM, Lewis JD, et al: Studies on the haemopoietic toxicity of nitrous oxide in man. *Br J Haematol* 53:189, 1983 [PMID 6821648]
55. Pruthi RK, Tefferi A: Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 69:144, 1994 [PMID 8309266]
56. Allen LH: Vitamin B₁₂ metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 352:173, 1996
57. Weir DG, Scott JM: The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Baillire's Clin Haematol* 8:479, 1995
58. Dokal IS, Cox TM, Galton DAG: Vitamin B-12 and folate deficiency presenting as leukaemia. *BMJ* 300:1263, 1990 [PMID 2354298]
59. Chanarin I, Metz J: Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and the new. *Br J Haematol* 97:695, 1997
60. Carmel R, Weiner JM, Johnson CS: Iron deficiency occurs frequently in patients with pernicious anemia. *JAMA* 257:1081, 1987 [PMID 3806900]
61. Carmel R: Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 148:1712, 1988
62. Hsing AW, Hansson L-E, McLaughlin JK, et al: Pernicious anemia and subsequent cancer. *Cancer* 71:745, 1993 [PMID 8431855]
63. Talley NJ, Chute CG, Larson DE, et al: Risk for colorectal adenocarcinoma in pernicious anemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 111:738, 1989 [PMID 2802432]
64. Carmel R, Spencer CA: Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia: observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on a possible association of blood group O with hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 142:1465, 1982

65. Green R: Screening for vitamin B-12 deficiency: caveat emptor. *Ann Intern Med* 124:509, 1996
66. Carmel R, Rasmussen K, Jacobsen DW, et al: Comparison of the deoxyuridine suppression test with serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in mild cobalamin deficiency. *Br J Haematol* 93:311, 1996 [PMID 8639422]
67. Gueant JL, Safi A, Aimone-Gastin I, et al: Autoantibodies in pernicious anemia type I patients recognize sequence 251-256 in human intrinsic factor. *Proc Assoc Am Physicians* 109:462, 1997
68. Pippard MJ: Megaloblastic anaemia: geography and diagnosis. *Lancet* 334:6, 1994
69. Sumner AE, Chin MM, Abrahm JL, et al: Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 124:469, 1996 [PMID 8602704]
70. Carmel R, Sinow RM, Siegel ME, et al: Food cobalamin malabsorption occurs frequently in patients with unexplained low serum cobalamin levels. *Arch Intern Med* 148:1715, 1988
71. Lederle FA: Oral cobalamin for pernicious anemia: medicine's best kept secret? *JAMA* 265:94, 1991
72. Amose RJ, Dawson DW, Fish DI, et al: Guidelines on the investigation and diagnosis of cobalamin and folate deficiencies. *Clin Lab Haematol* 16:101, 1994
73. Molloy AM, Daly S, Mills JL, et al: Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 349:1591, 1997 [PMID 9174561]
74. Wilcken DEL: MTHFR ® 677c mutation, folate intake, neural-tube defect, and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 350:603, 1997
75. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, et al: Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 341:148, 1993 [PMID 8093747]

76. Wald NJ, Bower C: Folic acid, pernicious anaemia, and prevention of neural tube defects. *Lancet* 343:307, 1994 [PMID 7905138]
77. Carmel R: Subtle cobalamin deficiency. *Ann Intern Med* 124:338, 1996
78. Bottomley SS, Healy HM, Brandenburg MA, et al: 5-aminolevulinate synthase in sideroblastic anemias: mRNA and enzyme activity levels in bone marrow cells. *Am J Hematol* 41:76, 1992
79. Bottomley SS, May BK, Cox TC, et al: Molecular defects of erythroid 5-aminolevulinate synthase in X-linked sideroblastic anemia. *J Bioenerg Biomembr* 27:161, 1995 [PMID 7592563]
80. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, et al: Late-onset X-linked sideroblastic anemia: missense mutations in the erythroid-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *J Clin Invest* 96:2090, 1995 [PMID 7560104]
81. Brodie MJ, Pellock JM: Taming the brain storms: felbamate updated. *Lancet* 346:918, 1995
82. Ammus SS, Yunis AA: Acquired pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 24:311, 1987 [PMID 3103428]
83. Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB: Studies on pure red cell aplasia: XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood* 63:277, 1984

Figuras

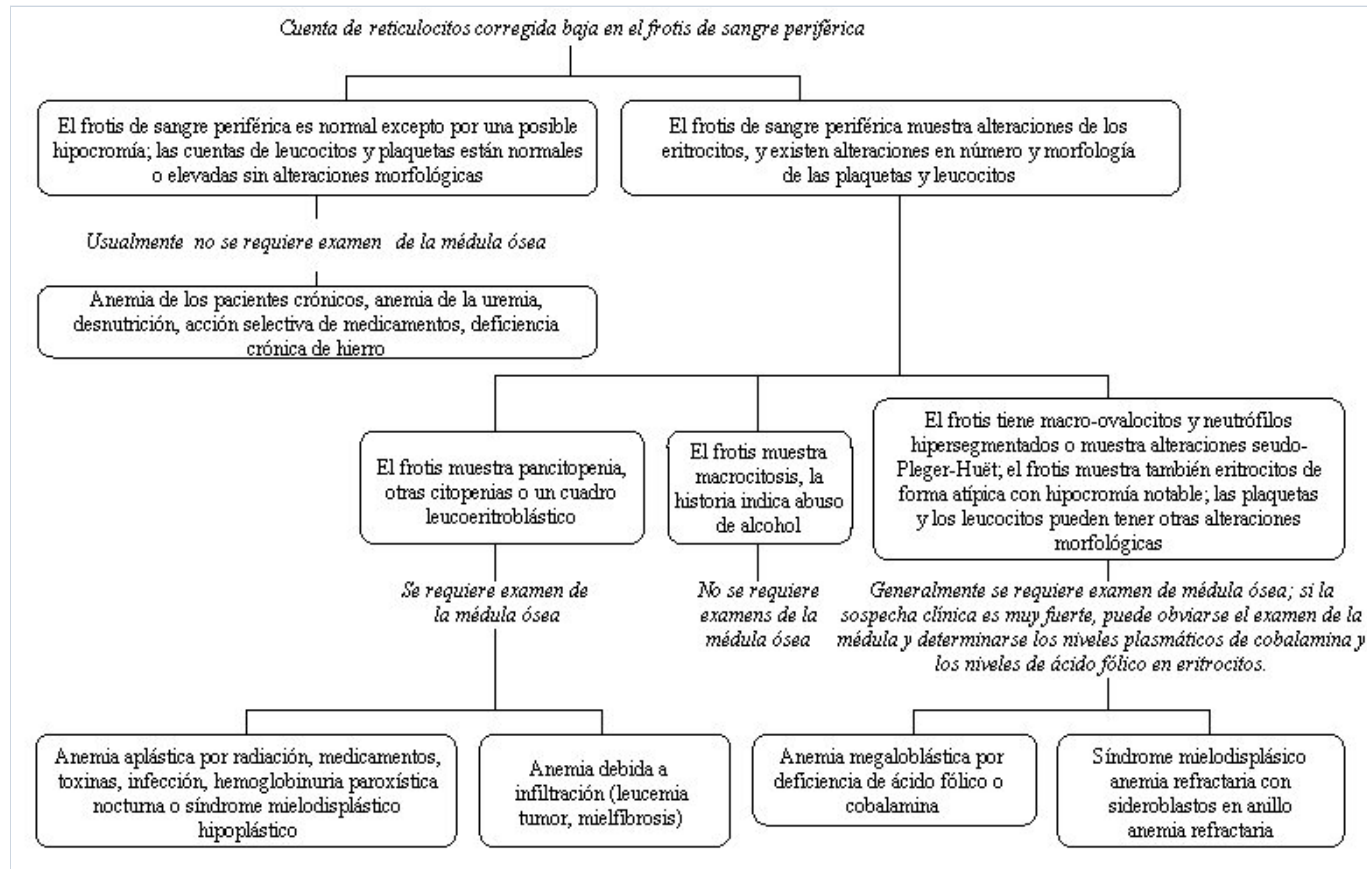


Figura 1 Diagnóstico de anemia por defecto de producción En el algoritmo se muestran los pasos a seguir en el estudio de una anemia debida a defectos de producción. La presencia de este tipo de anemia se sugiere por una cuenta corregida de reticulocitos baja o el hallazgo de anomalías asociadas en los leucocitos y en las plaquetas cuando se examina el frotis de sangre periférica.

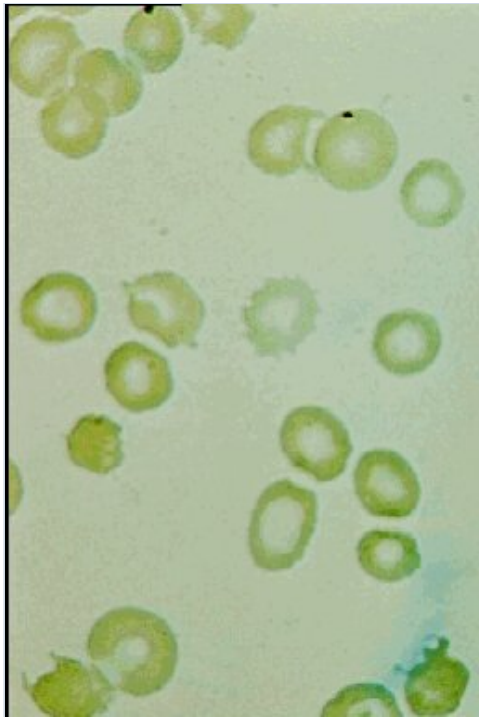


Figura 2a Frotis en enfermedad hepática o ayuno Los cambios que se ven en la enfermedad hepática grave o en la desnutrición en el frotis periférico incluyen variación en el tamaño y forma de los eritrocitos, con células espiculadas (esquistocitos) y eritrocitos festoneados.

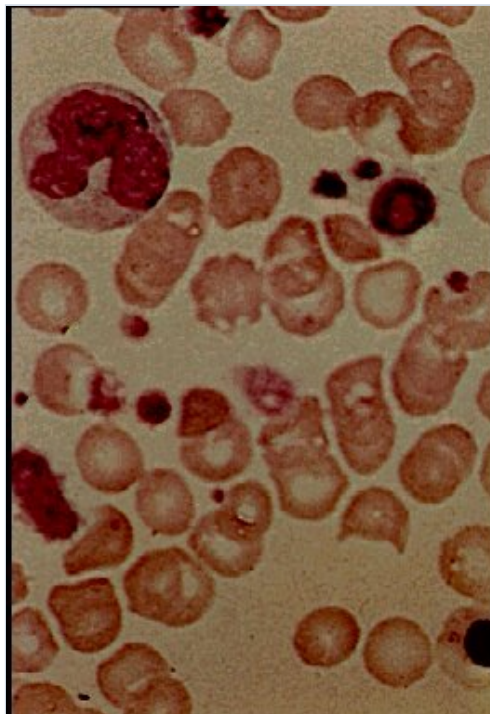


Figura 2b Frotis leucoeritroblástico El frotis periférico leucoeritroblástico indica reemplazo medular con hematopoyesis extramedular. Se caracteriza por variación en el tamaño y forma de los eritrocitos, por la presencia de eritrocitos nucleados en la sangre periférica, por plaquetas gigantes y por inmadurez en la serie mieloide.

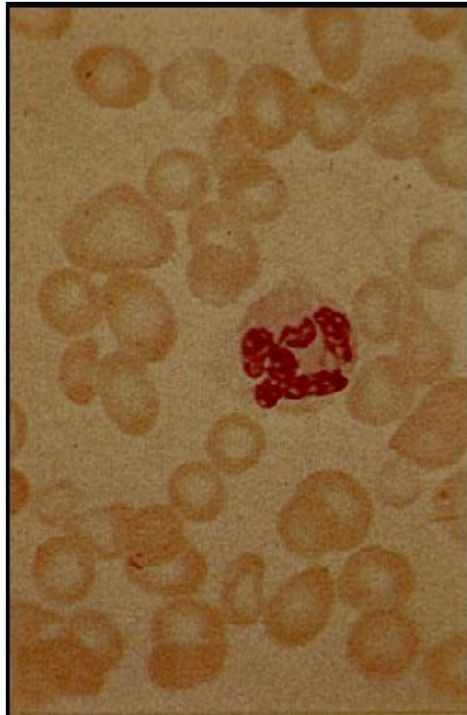


Figura 2c Frotis en deficiencia de ácido fólico o cobalamina En los estados de deficiencia de cobalamina o de ácido fólico, el frotis se caracteriza por variaciones en el tamaño de los eritrocitos y por una macrocitosis distintiva. Ocasionalmente están presentes eritrocitos con cola de pescado junto con neutrófilos hipersegmentados.



Figura 3a Biopsia de médula ósea (a) Se muestran una biopsia de médula ósea normal. En (b) se observa la biopsia de médula ósea de un paciente con anemia aplásica que muestra aplasia casi total.

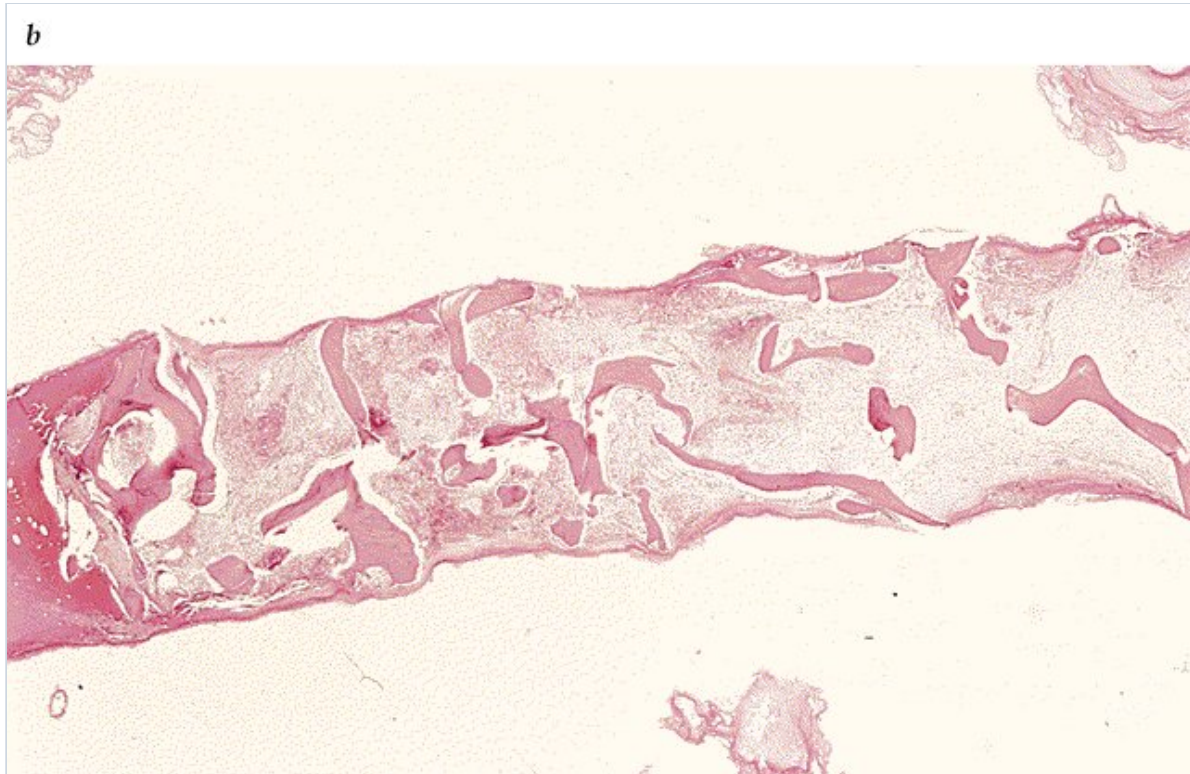


Figura 3b Biopsia de médula ósea (a) Se muestran una biopsia de médula ósea normal. En (b) se observa la biopsia de médula ósea de un paciente con anemia aplásica que muestra aplasia casi total.

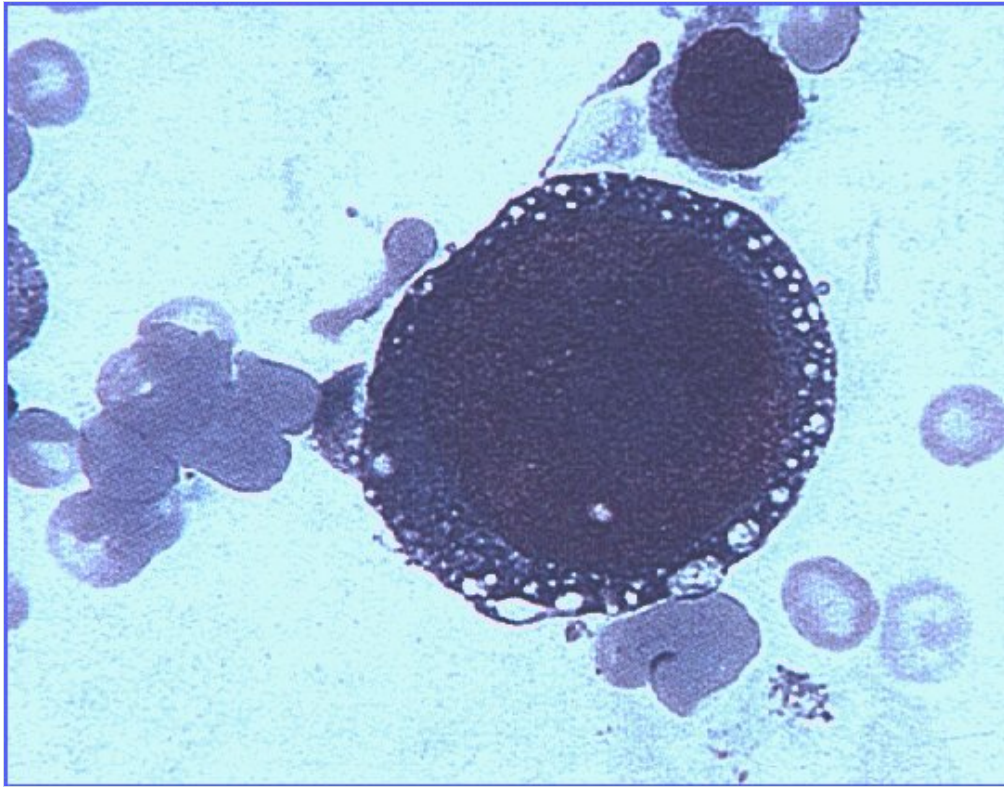


Figura 4 Pronormoblasto gigante Este pronormoblasto gigante, evidente en el frotis de médula, sugiere el diagnóstico de infección por parvovirus.

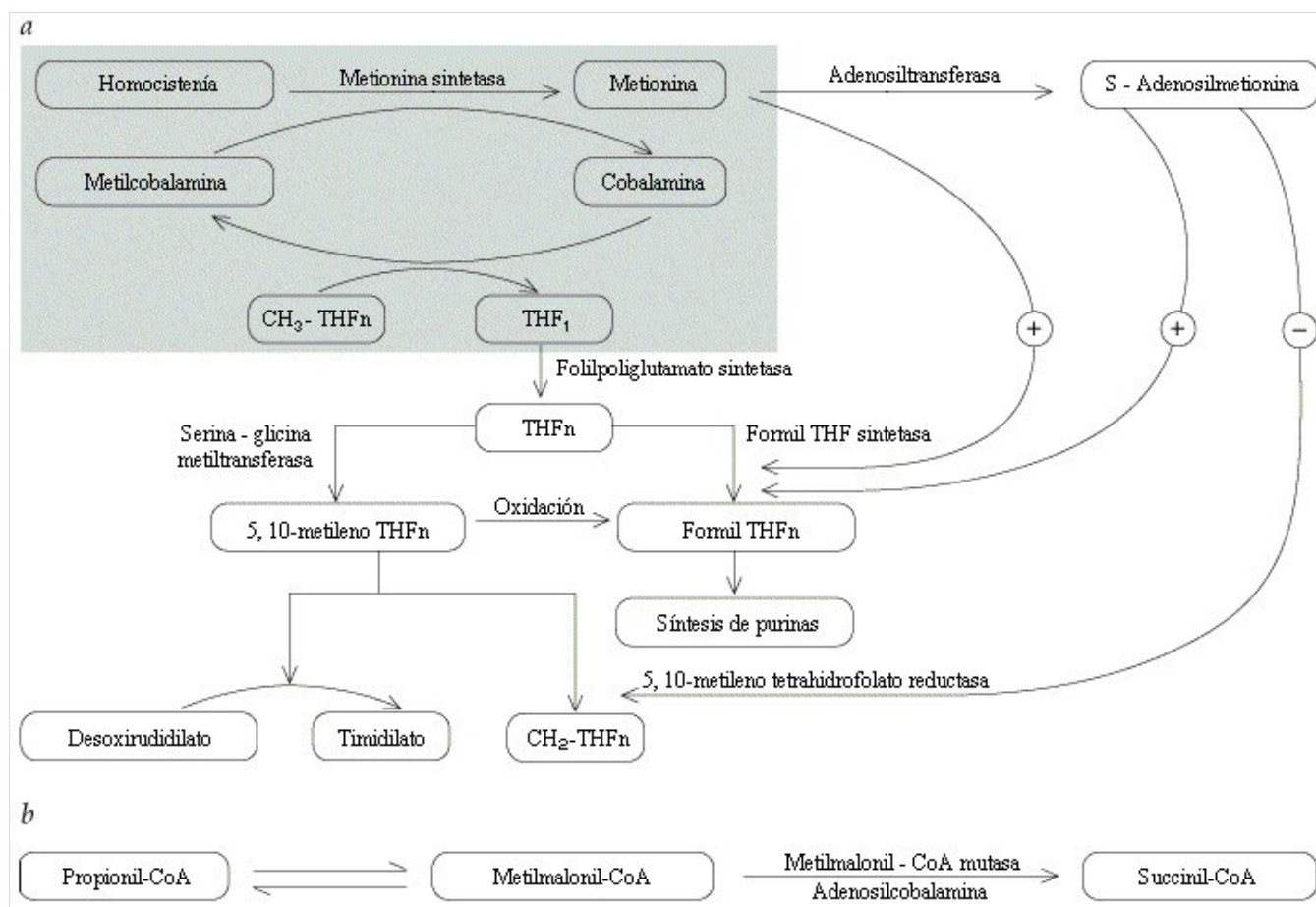


Figura 5 Función de cobalamina y folato en la síntesis del ADN (a) La actividad de cofactor intracelular interdependiente de la cobalamina y el folato es esencial en la síntesis y metabolismo del ADN. 53 (b) La adenosilcobalamina es un cofactor en la síntesis de succinil-CoA a partir de metilmalonil-CoA. 53 (CoA-coenzima A)

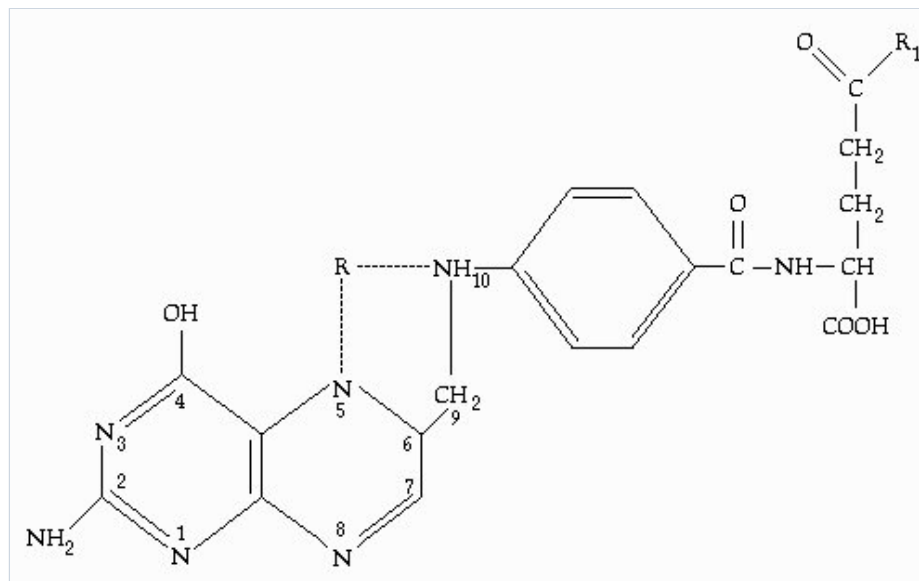


Figura 6 Estructura del ácido fólico El ácido fólico funciona como coenzima en las reacciones de transferencia de un carbono. No es fisiológicamente activo hasta que se reduce en las posiciones 5, 6, 7 y 8 a tetrahidrofolato (THF). Los grupos de carbonos únicos (R), como los análogos metilo y formato, se agregan ya sea en la posición 5 o en la 10, tal y como se muestra en la figura. Puede haber varios glutamatos unidos en secuencia (R 1), los cuales convierten al monoglutamato a la forma de poliglutamato. Las enzimas de la mucosa intestinal separan a los poliglutamatos para formar de nuevo monoglutamatos, mientras que las enzimas hepáticas agregan glutamato al tetrahidrofolato o a otros folatos reducidos.

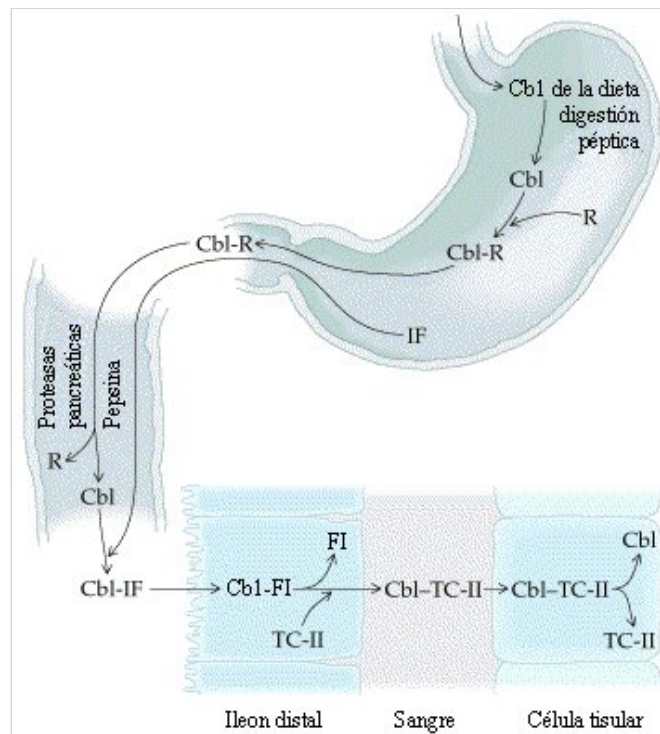


Figura 7 Asimilación de la cobalamina. La cobalamina de la dieta (Cb1) entra al estómago y se une a la proteína R. Este complejo fisiológicamente inactivo entra al duodeno. En el intestino delgado las enzimas pancreáticas y la pepsina digieren a la proteína R y la Cb1 se une al factor intrínseco (FI). El complejo Cb1-FI pasa a través del intestino hasta que llega a receptores en las microvellosidades de las células mucosas en el íleon distal. Entonces la Cb1 es transferida a la transcobalamina II (TC-II), que circula en la sangre hasta que se une a sus receptores en las células del organismo y es internalizada.

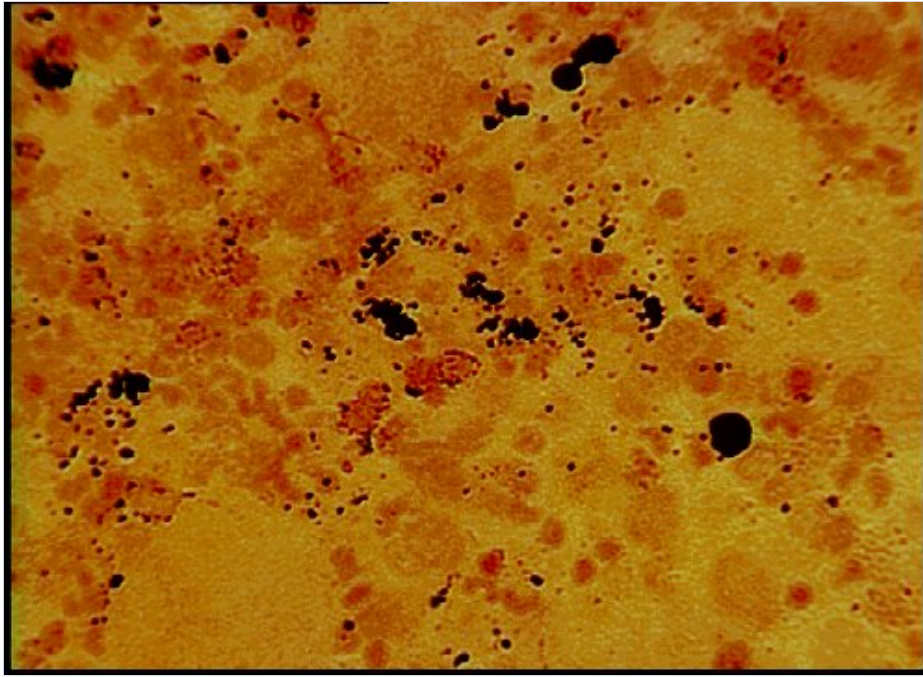


Figura 8 Anemia sideroblástica La tinción con azul de Prusia muestra la presencia de sideroblastos en anillo en la médula ósea de un paciente con anemia sideroblástica debida a eritropoyesis ineficaz idiopática.

IV HEMOGLOBINOPATIAS Y ANEMIAS HEMOLITICAS

DR. STANLEY L. SCHRIER

Las alteraciones de la membrana eritrocitaria son la vía final común que conduce a la hemólisis. Estas alteraciones de la membrana suelen indicar a los macrófagos reticuloendoteliales que retiren de la circulación los eritrocitos dañados. Sin embargo, en circunstancias extraordinarias el daño es tan grande que el contenido intracelular, incluyendo la hemoglobina, se libera en el plasma. Se conoce ya con sorprendente detalle la manera como se altera la membrana. Esta subsección describe varias enfermedades de la arquitectura de la membrana, variaciones genéticas de diversas proteínas del eritrocito, incluyendo la hemoglobina, y factores extracorpóreos que pueden causar acortamiento en la vida de los eritrocitos y muchas otras consecuencias serias.

Desarrollo, estructura y fisiología del eritrocito

Las células eritroides sufren cuatro o cinco divisiones celulares en la médula ósea y después expulsan su núcleo. Al madurar la célula enucleada disminuye la síntesis de hemoglobina y los reticulocitos pierden la mayoría de sus receptores de transferrina y penetran a la sangre periférica.

En la circulación los eritrocitos sobreviven alrededor de 4 meses. Durante este tiempo el eritrocito debe soportar tensiones mecánicas y metabólicas severas: se deforma para atravesar capilares con diámetros equivalentes a la mitad del suyo, resiste altas fuerzas de corte al cruzar las válvulas cardíacas, se aglomera con otros eritrocitos sin adherirse, y sobrevive a episodios repetidos de acidemia inducida por estasis y carencia de sustratos, y eliminación por macrófagos en las estructuras reticuloendoteliales. Debe también mantener un ambiente interno que proteja a la hemoglobina del ataque oxidativo y conservar la concentración óptima de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) que se necesita para la función de la hemoglobina.

HEMOGLOBINA

El eritrocito adulto normal contiene tres formas diferentes de hemoglobina (Hb): HbA (96 por ciento), HbA₂ (2 a 3 por ciento) y Hb F (< 2 por ciento). La hemoglobina A normal se compone de 2 cadenas alfa y 2 cadenas beta (alfa₂beta₂), codificadas por cuatro genes en el cromosoma 16. Los genes beta y los otros genes no alfa, que codifican las cadenas gama de la HbF (hemoglobina fetal) y las cadenas delta de la HbA₂, están en íntima relación mutua en el cromosoma 11. La concentración extraordinariamente alta de hemoglobina en el eritrocito, 33 a 35 g/dl (concentración media de hemoglobina corpuscular o CMHC) produce una solución viscosa.

CITOSOL NO HEMOGLOBINICO

Los eritrocitos utilizan la glucosa principalmente para mantener el poder reductor que protege a las células

contra el ataque oxidativo, generar el 2,3-DPG requerido para modular la función de la hemoglobina, y para controlar el contenido de sal y agua de los eritrocitos a través de las acciones del trifosfato de adenosina (ATP) y de las trifosfatasa de adenosina (ATPasas) de transporte [ver tabla 1]. El contenido de agua y hemoglobina de los eritrocitos determinan el volumen corpuscular medio (VCM) y la CMHC.

Tabla 1 Metabolismo del eritrocito		
Vía	Producto	Funciones de los productos metabólicos
Glucólisis por vía de Embden-Meyerhof	ATP	Sirve como sustrato para todas las reacciones de sinasas, para la bomba ATPasa de sodio-potasio, para la bomba ATPasa de calcio, y para otras ATPasas de la membrana del eritrosito, incluyendo la traslocasa de aminofosfo lípidos Mantiene el estado deformable de la membrana del eritrocito
	2,3-DPG	Interactúa con la desoxihemoglobina, cambiando el equilibrio para favorecer la descarga de O ₂ de la oxihemoglobina Actúa como anión intercelular que no puede cruzar la membrana del eritrocito
	NADH	Actúa como sustrato para una metahemoglobina reductasa, permitiendo que se reduzca la metahemoglobina (Fe ⁺³) a hemoglobina(Fe ⁺²)
Vía de la pentosa fosfato (vía alterna de la hexosa monofosfato)	NADPH	Sirve como sustrato para otra metahemoglobina reductasa en la reducción de la metahemoglobina (mecanismo a prueba de fallas) Sirve como coenzima para la glutatión reductasa en la reducción del glutatión oxidado; el glutatión reducido (GSH) protege al eritrocito contra la degradación oxidativa.

ATP- Trifosfato de adenosina, 2,3-DPG-2,3 -difosfoglicerato, NADH-dinucleotido de nicotinamida-adenina fosfato reducido

MEMBRANA PLASMATICA

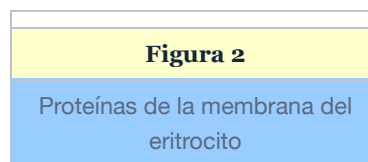
El eritrocito normal tiene forma discoide, un diámetro de 7 a 8 µm, un VCM de 85 a 90 femtolitros (fl) (1 fl =10⁻¹⁵ L), y una superficie de 140 µm² [ver figura 1]. La forma bicóncava del eritrocito le permite introducirse a través de capilares tan angostos como de 3 µm de diámetro.

Figura 1

Cambios en la forma del eritrocito

Los lípidos (fosfolípidos y colesterol) son responsables de alrededor del 50% del peso de la membrana de superficie. Los fosfolípidos se distribuyen de modo asimétrico en una bicapa, los que tienen carga positiva, como la esfingomielina y la fosfatidilcolina se localizan en la mitad externa, y los aminofosfolípidos con carga negativa, como la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina, se encuentran sobre todo en la mitad interna de la bicapa. Esta asimetría en la distribución de fosfolípidos permite que pequeñas moléculas con carga puedan intercalarse en forma selectiva y causar expansión de la mitad externa o de la interna de la bicapa, produciendo equinocitos o estomatocitos. [ver figura 1].

Las proteínas de la membrana del eritrocito se clasifican con base en su movilidad en la electroforesis en gel de sodio dodecil sulfato- poliacrilamida (SDS-PAGE). Las proteínas integrales interactúan con la bicapa hidrofóbica de fosfolípidos [ver figura 2]. Las principales proteínas integrales de la membrana del eritrocito son las glucoforinas (que contienen la mayor parte del ácido siálico y portan los antígenos de grupo sanguíneo MNS) y la banda 3, que es el transportador aniónico y de bicarbonato.



Las proteínas periféricas se encuentran en la cara de la membrana que da al citosol. Las bandas 1 (alfa) y 2(beta) de la espectrina, una proteína periférica, interactúan para formar un heterodímero; enseguida se unen dos de estos heterodímeros para formar un heterotetrámero, la forma predominante de la espectrina. Por sí mismos, los heterotetrámeros contribuyen poco a la estabilidad, pero cuando están unidos en forma cruzada por oligómeros de la banda 5, o actina, en una interacción que está muy reforzada por la banda 4.1, el resultado es el citoesqueleto fuerte y elástico del eritrocito.

El citoesqueleto periférico está conectado a las proteínas integrales por medio de la banda 2.1 (anquirina), que une a la espectrina con la banda 3 [ver figura 2]. Una de las glucoforinas, la glucoforina C, se fija también a la banda 4.1. Se han identificado nuevas proteínas periféricas de la membrana, que existen en cantidades pequeñas y que son la aducina, la tropomiosina y la dematina, y todas parecen tener funciones como esqueleto de la membrana.^{1,2}

Los carbohidratos contribuyen a la carga externa negativa de la membrana y en parte funcionan como antígenos de grupo sanguíneo. Algunos de estos glucolípidos se asocian con fosfatidilinositol para formar un ancla glucolípida llamada el ancla glucosil-fosfatidilinositol (GPI) [ver figura 3]. Estas anclas de GPI proporcionan sitios de sostén en la membrana para diversos tipos de proteína, como el factor acelerador de la degradación (DAF o CD55) y el inhibidor de la lisis reactiva de la membrana (MIRL o CD59), que sirve para controlar la acción del complemento [ver adelante, Hemoglobinuria paroxística nocturna].³

Figura 3

Molécula glucosil-
fosfatidilinositol

CONTROL DE LA HIDRATACION

El control del volumen del eritrocito tiene gran importancia fisiopatológica porque el contenido de agua y cationes de la célula determina su viscosidad intracelular y la relación entre el área de superficie y el volumen. El contenido de Na^+ y K^+ está determinado por una combinación de difusión pasiva y transporte activo, y este último mecanismo depende principalmente de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$. El principal anión intracelular es el Cl^- , que entra a la célula con gran permeabilidad a través de la banda 3, el principal transportador de aniones (también denominado AE1 o transportador de aniones-1). El cotransportador de $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$ origina el gradiente $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$ y es activado por edema de los eritrocitos y un pH intracelular bajo para causar una pérdida neta de K^+ y Cl^- . La $\text{Ca}^{2+}\text{ATPasa}$ bombea en forma activa Ca^{2+} al exterior, disminuyendo el contenido de Ca^{2+} libre en el citosol a menos de $0.1 \mu\text{M}$, cuatro órdenes de magnitud menores que la concentración en plasma de 1 mM . El canal de Gardos, que extrae K^+ en forma dependiente de Ca^{2+} , tiene un papel importante en el control del volumen. El agua entra y sale a través de un canal de agua conocido como CHIP 28 (proteína de membrana integral que forma el canal de 28 kd) o acuaporina. Otros aniones intracelulares importantes son el 2,3-DPG y la hemoglobina, ninguno de los cuales atraviesa la membrana celular. Cuando la concentración de Ca^{2+} libre en el citosol aumenta a $0.3 \mu\text{M}$, el canal se activa y causa una pérdida neta de K^+ . Si esta pérdida no se corrige, el eritrocito se deshidratará.⁴

CAMBIOS DE FORMA

La carencia de ATP, el acúmulo de ión calcio o el tratamiento con lisolecitina o con compuestos anfipáticos aniónicos, transforman el eritrocito normal o discocito en una célula espiculada crenada, equinocito o célula erizo [ver figura 1]. El calcio, solo o combinado con una proteína fijadora de calcio, la calmodulina, puede inducir modificaciones en la forma del equinocito. Si el proceso equinocítico persiste o progresa, las puntas del equinocito se fragmentan y se pierden componentes de la membrana, sobre todo de la banda 3 y fosfolípidos. Esta pérdida causa reducción en el área de superficie, con disminución en la relación superficie-volumen y formación de esferoequinocitos poco deformables.

PRINCIPIOS DE FLUJO SANGUINEO

Los principales determinantes del flujo sanguíneo son el hematócrito, la concentración plasmática de proteínas como fibrinógeno e inmunoglobulinas, que influyen en el grado de formación de *rouleaux* o agregación, la deformabilidad de los eritrocitos, el calibre de los vasos sanguíneos y la proporción de fuerzas de cizallamiento o de corte (la relación entre la velocidad de flujo y el radio del tubo). A las bajas fuerzas de cizallamiento que existen en las vénulas poscapilares los eritrocitos tienden a agruparse en masas asimétricas, con un aumento consecuente en la viscosidad y resistencia al flujo de la sangre.

ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

En la médula ósea el reticulocito pierde en forma progresiva su ARN residual durante un periodo de 4 días

posteriores a la expulsión nuclear, y a partir de ese momento no puede ya realizar síntesis proteica. El cotransporte activo de K^+-Cl^- sirve para reducir su volumen. Con un ensamble proteico completo en la membrana, el eritrocito maduro entra a la circulación y sobrevive durante un periodo de 100 a 120 días.⁵ La muerte de los eritrocitos es un fenómeno que depende de la edad y puede relacionarse con fuerzas mecánicas y químicas que la célula encuentra en la circulación. A medida que envejece, el eritrocito pierde agua y superficie, disminuye la relación entre volumen y superficie y aumenta la CMHC, deteriorándose la deformabilidad de la célula. Además, la disminución de la actividad enzimática reduce la capacidad para soportar las presiones metabólicas. El envejecimiento puede manifestarse por cambios en la superficie del eritrocito, como pudiera ser una disminución en la densidad o tipo de carga superficial o la aparición de un neoantígeno de envejecimiento, quizá un grupo de banda 3 [*ver figura 2*], que se une a inmunoglobulinas específicas y componentes del complemento.⁶ A través de estos cambios el eritrocito viejo indica su incapacidad al sistema reticuloendotelial, lo que desencadena su eliminación por los macrófagos.

En condiciones fisiológicas, poco menos del 1 por ciento de los eritrocitos son destruidos diariamente y sustituidos por una cantidad prácticamente idéntica de nuevas células. Todos los días, un varón de 70 kg de peso con un volumen sanguíneo aproximado de 5 litros destruye y sustituye cerca de 50 ml de sangre total, que contiene aproximadamente 22 ml de eritrocitos. Como la hemoglobina equivale a un tercio del peso total de cada eritrocito, la reposición de estas células requiere la síntesis diaria de 7 g de hemoglobina. La médula ósea del adulto normal puede aumentar fácilmente su producción eritroide en 5 veces. Después de cualquier situación que ocasione anemia intensa y prolongada, la producción eritroide se puede elevar 7 u 8 veces. Sin embargo, el aporte de hierro representa un límite importante en la reposición de los eritrocitos: tres cuartas partes del hierro que se utiliza para la síntesis de eritrocitos en un día proviene de células que fueron destruidas el día anterior.

Características generales de las anemias hemolíticas

En términos generales, la severidad de una anemia está determinada por la velocidad de destrucción de los eritrocitos y por la capacidad de la médula ósea para producirlos. Cuando una persona tiene una médula normal el tiempo de vida de los eritrocitos puede disminuirse de 120 días a 20 días sin causar anemia o ictericia; sin embargo, en dichos casos se encontrará reticulocitosis importante.

La mayor parte de las formas de hemólisis son extravasculares, el sistema reticuloendotelial detecta las alteraciones de los eritrocitos en su membrana y los retira de la circulación. En circunstancias excepcionales, en las que el daño a los eritrocitos es devastador, como en algunas formas de lisis mediada por complemento, o en circunstancias en las que el sistema reticuloendotelial no puede eliminar el gran volumen de células dañadas, se desarrolla lisis intravascular y esto causa hemoglobinemia. La hemoglobina liberada hacia el plasma es degradada a dímeros alfa-beta, que se unen a la haptoglobina. Los complejos hemoglobina-haptoglobina son retirados por el sistema reticuloendotelial. Cuando se excede la capacidad de unión de la haptoglobina, los dímeros alfa-beta pasan al filtrado glomerular. Algunos de los dímeros alfa-beta se excretan directamente en la orina, produciendo hemoglobinuria, mientras que otros son captados y procesados por las células del túbulo renal. Varios días después de un episodio de hemólisis intravascular pueden excretarse células de los túbulos renales que contienen hierro. Es posible diagnosticar la hemosiderinuria identificando dichas células con tinción de azul de Prusia. La hemoglobina libre en el plasma se puede disociar en globina y hemina. La hemina puede unirse a la hemopexina y llegar a las células del túbulo renal en esa forma, o se puede unir a la albúmina plasmática, produciendo metemalbuminemia.

La hemólisis intravascular en un ejemplo notable de destrucción de los eritrocitos y puede producir anemia severa en forma aguda. Además, las partículas de la membrana eritrocítica liberada al plasma pueden actuar como estímulos potentes para el desarrollo de coagulación intravascular diseminada.

Cuando la hemólisis es crónica suelen desarrollarse cálculos de pigmento en la vesícula. Cuando un paciente que está compensando la hemólisis sufre una infección que altera en forma importante la actividad eritroide de la médula ósea,⁷ el nivel de hemoglobina puede disminuir en forma dramática, una condición denominada crisis aplástica. La hemólisis severa aguda también es causa de insuficiencia renal aguda y la hemólisis intravascular aguda puede provocar coagulación intravascular diseminada.

Las causas de hemólisis se clasifican como extracorpúsculares o intracorpúsculares. Las causas intracorpúsculares, que son esencialmente defectos del eritrocito, incluyen alteraciones de la membrana celular, alteraciones metabólicas y trastornos de la estructura o biosíntesis de la hemoglobina. Las causas extracorpúsculares representan elementos anormales dentro del lecho vascular del paciente que atacan y destruyen a los eritrocitos normales. Como los eritrocitos con defectos que causan hemólisis son anormales de manera intrínseca, siguen mostrando un tiempo de supervivencia característicamente acortado cuando se transfunden a receptores normales. De los defectos intracorpúsculares el único que no es hereditario es la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Defectos en la membrana de los eritrocitos

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL SODIO Y DEL AGUA

Hidrocitosis (Estomatocitosis hereditaria)

La hidrocitosis es un trastorno hereditario que suele presentarse en etapas tempranas de la vida en forma de una anemia hemolítica parcialmente compensada, en ocasiones con bazo palpable. El VCM suele estar elevado. El frotis periférico demuestra estomatocitos [*ver figura 4*]. El flujo pasivo de Na⁺ y K⁺ aumenta mucho. La Na⁺-K⁺ATPasa es insuficiente y la concentración de cationes y el agua celular aumentan, provocando un incremento en el VCM y la disminución en la relación entre la superficie y el volumen. Algunos enfermos con hidrocitosis tienen un defecto en uno de los componentes de la membrana del eritrocito en la región de la banda 7. La esplenectomía puede mejorar la anemia. Los estomatocitos parecen adherirse en forma más ávida que los eritrocitos normales, un dato que puede explicar el reporte reciente de mayor frecuencia de eventos tromboembólicos.⁸

Figura 4a Cambios morfológicos de los eritrocitos: frotis	Figura 4b Cambios morfológicos de los eritrocitos: frotis	Figura 4c Cambios morfológicos de los eritrocitos: frotis

Xerocitosis

La xerocitosis, otro padecimiento hemolítico hereditario, se caracteriza por un defecto de membrana que origina pérdida de cationes y deshidratación celular. La salida de K^+ excede la entrada de Na^+ , lo que ocasiona la pérdida de agua. Los pacientes presentan hemólisis variable compensada. La esplenomegalia no es una característica importante. El resultado del frotis periférico es variable, mostrando células en blanco de tiro, estomatocitos, equinocitos o los llamados budines de hemoglobina (i.e., hemoglobina acumulada alrededor de la célula). La CMH aumenta. Debido a que estas células rígidas son eliminadas en muchas partes del sistema reticuloendotelial, la esplenectomía no es muy útil.⁹

ALTERACIONES DE LAS PROTEINAS

Eliptocitosis hereditaria

Existen quizá 250 a 500 casos de eliptocitosis hereditaria por un millón de habitantes.¹⁰ En estos pacientes pueden observarse tres variedades morfológicas: (1) eliptocitosis hereditaria común, (2) eliptocitosis hereditaria esferocítica y (3) eliptocitosis hereditaria estomatocítica.¹⁰ La mayoría de los pacientes con eliptocitosis hereditaria común son heterocigotos para este trastorno autosómico dominante y solo tienen eritrocitos elípticos o, en el peor de los casos, hemólisis compensada. Los homocigotos pueden tener anemia hemolítica severa muy descompensada.

Al aplicar fuerzas de cizallamiento, los discocitos asumen una forma elíptica y cuando se elimina la fuerza recuperan su forma discoide. Se ha propuesto que los defectos de membrana en la eliptocitosis hereditaria interfieren con la recuperación de la forma normal. Este defecto de membrana parece consistir en una lesión del citoesqueleto que afecta a la espectrina. En la mayoría de los pacientes los heterodímeros de espectrina no se asocian entre sí normalmente para formar tetrámeros u oligómeros [*ver figura 2*]. Otros defectos incluyen a la banda 4.1 o la interacción entre la anquirina y la banda 3. Las membranas de los eritrocitos de los pacientes con eliptocitosis hereditaria son invariablemente frágiles.

El diagnóstico se realiza en un paciente con hemólisis extravascular intracorpúscular con eliptocitos. Debe establecerse un patrón de herencia autosómico dominante porque la eliptocitosis puede observarse en la deficiencia severa de hierro, en los trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos y, en ocasiones, en las deficiencias de cobalamina y folato.¹⁰ La prueba de fragilidad osmótica suele ser normal. La esplenectomía ha sido útil en los pacientes con eliptocitosis hereditaria común.

Piropoiquilocitosis hereditaria

El síndrome de piropoiquilosis hereditaria (autosómico recesivo), una variedad de eliptocitosis hereditaria, produce hemólisis grave en niños pequeños. Es causado por una mutación anormal de alfa o beta espectrina. El frotis de sangre muestra microcitosis extrema y una extraordinaria variación en el tamaño y forma de los eritrocitos [*ver figura 4*]. La esplenectomía puede disminuir la magnitud de la hemólisis.

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria se transmite con carácter autosómico dominante y afecta alrededor de 220 personas por cada millón en todo el mundo. Se ha descrito una variante autosómica recesiva rara.

El dato característico de la enfermedad es la disminución en el área de superficie del eritrocito, que asume una forma microesferocítica y por lo tanto no puede deformarse lo suficiente para pasar a través de la vasculatura esplénica. Esto causa atrapamiento de los eritrocitos y hemólisis, con un aumento compensatorio en la eritropoyesis. Los defectos de la membrana ocasionan formación de vesículas en la misma ante condiciones de depleción metabólica. Estas vesículas de la membrana contienen fosfolípidos de la bicapa junto con proteínas transmembrana asociadas [ver figura 2]. Las lesiones moleculares subyacentes parecen consistir en deficiencia de la espectrina, la espectrina-anquirina, la banda 3 y la banda 4.2^{10,11}

Alrededor del 25 por ciento de los pacientes con esferocitosis hereditaria tienen hemólisis totalmente compensada sin anemia, y se diagnostican solo cuando un padecimiento concomitante, como una infección o embarazo, aumenta la velocidad de la hemólisis o reduce la capacidad compensatoria de la médula ósea.

Otros pacientes pueden sufrir anemia leve, cálculos de pigmentos biliares en la vesícula, úlceras en las piernas y ruptura esplénica. Las infecciones ordinarias del aparato respiratorio pueden precipitar crisis aplásticas, en especial la infección por parvovirus.⁷ El diagnóstico es sugerido por el predominio de microesferocitos en el frotis de sangre periférica [ver figura 4], una CMHC de 35 g/dl o mayor, reticulocitosis, ictericia leve, esplenomegalia y antecedentes familiares positivos. El diagnóstico se confirma por medio de una prueba de fragilidad osmótica con incubación de 24 horas. Una prueba de Coombs negativa en un paciente con antecedentes familiares positivos para esferocitosis hereditaria descarta el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune adquirida.

La esplenectomía erradica las manifestaciones clínicas del padecimiento, incluso las crisis aplásticas.

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal de la hematopoyesis causada por una deficiencia en la proteína de anclaje de membrana fosfatidilinositol glican de clase A (PIG-A). Provoca muchas manifestaciones, incluyendo anemia hemolítica. Suele aparecer en la edad adulta y se debe a una mutación somática en las células tronco de la médula ósea.¹²

Los eritrocitos humanos normales modulan el ataque del complemento por lo menos por medio de tres proteínas que se fijan a la membrana: DAF, proteína fijadora de C8 (C8BP) y MIRL. Todas estas proteínas tienen deficiencia variable en los eritrocitos de los pacientes con HPN, con quimerismo variable en los diferentes pacientes.¹² En ausencia de la proteína de anclaje GPI, todas las proteínas que usan este anclaje de la membrana serán deficientes. La síntesis defectuosa de GPI afecta a las células tronco, por lo que los pacientes con HPN tienen neutropenia y trombocitopenia y pueden desarrollar pancitopenia, mielodisplasia o leucemia mieloide aguda.

Manifestaciones clínicas

Los episodios agudos de hemólisis intravascular se caracterizan por aparecer como complicaciones en pacientes con hemólisis crónica. En forma típica el paciente se percata de la hemoglobinuria al orinar después de

dormir.^{14,15} Las oclusiones venosas recurrentes causan embolias pulmonares y trombosis de las venas hepática y mesentérica, quizá por liberación de factores trombogénicos o por activación de las plaquetas por complemento. En ocasiones se piensa erróneamente que estos pacientes con trombosis tienen trastornos psicossomáticos, pues se quejan de episodios de dolor abdominal y de espalda, sin presentar datos clínicos que indiquen la causa. En estos casos la anemia y la hemólisis asociada pueden ser muy leves, y los episodios de hemólisis no necesariamente se correlacionan con las crisis dolorosas.

Un estudio de 80 pacientes con HPN indicó que la supervivencia promedio fue de 10 años.¹⁴ La causa de la muerte relacionada con la HPN fue trombocitopenia, hemólisis, trombosis o anemia aplásica. Es interesante que el 15 por ciento de los pacientes presentó remisión espontánea. En este estudio las tromboembolias venosas recurrieron en sitios poco usuales y de gran riesgo, como la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari), la vena cava inferior, las venas cerebrales y mesentéricas y el pulmón (embolia pulmonar).¹⁴ Ocurrió aplasia en cinco de los 80 pacientes. En casos raros puede ocurrir pérdida prolongada y severa de hierro como resultado de hemosiderinuria crónica, produciendo deficiencia de hierro; sin embargo, otros pacientes han desarrollado hemocromatosis asociada a transfusiones.¹⁵

Se ha desarrollado leucemia mieloide aguda durante la evolución de la HPN. En una serie la incidencia fue de solo tres casos en 80 pacientes, en otra, que incluyó 220 pacientes, la incidencia de síndromes mielodisplásicos fue de 5 por ciento y la de leucemia aguda de 1 por ciento.¹⁵

Diagnóstico

Se debe considerar el diagnóstico de HPN en cualquier caso de hemólisis crónica o episódica, o de tromboembolia venosa recurrente, en especial si el trombo ocurrió en un sitio como la vena cava inferior o el sistema portomesentérico, o si produjo un síndrome de Budd-Chiari. Las evidencias de hemólisis intravascular, como hemoglobinemia, disminución de la haptoglobina sérica, aumento de la metahemalbumina sérica, hemoglobinuria o hemosiderinuria, sugieren el diagnóstico. Un dato importante es la asociación de hipoplasia medular con hemólisis. Los eritrocitos de los pacientes con HPN no muestran alteraciones morfológicas. El diagnóstico con la prueba de Ham, que mide el grado de hemólisis en suero acidificado, es confiable, pero la prueba ha sido sustituida por pruebas específicas basadas en análisis de fluorescencia en células activadas (FACS) usando anticuerpos que evalúan en forma cuantitativa a las proteínas DAF y MIRL (CD59) en la superficie del eritrocito.¹⁶

Tratamiento

En la HPN la anemia puede ser tan severa (hemoglobina < 8 g/dl) que el paciente necesita transfusiones en forma regular.¹⁵ Por lo tanto, la elección del componente por transfundir es crucial. Se considera que la infusión de productos sanguíneos que contengan complemento puede aumentar la hemólisis. También es posible que la infusión de glóbulos blancos (que generalmente están presentes en una unidad de paquete globular) del donador a un receptor HLA-inmunizado pueda provocar la reacción antígeno-anticuerpo que activa el complemento por la vía clásica. En tal caso, puede ser útil el uso de unidades especiales pobres en leucocitos.

Se puede intentar un tratamiento de prueba con prednisona (60 mg diarios con disminución rápida o 20 a 60 mg cada tercer día), que puede ayudar a reducir las necesidades de transfusión al aliviar la anemia. La utilidad de la

esplenectomía es muy dudosa. La cirugía es un problema en pacientes con HPN porque la estasis y el trauma agravan la hemólisis y las oclusiones venosas. Ante la necesidad de llevar a cabo una cirugía debe considerarse la anticoagulación profiláctica con warfarina en el periodo posoperatorio inmediato.

Los pacientes con HPN a menudo presentan deficiencia de hierro. Sin embargo, la simple administración de hierro para corregir este defecto agrava a menudo la hemólisis, puesto que el tratamiento con hierro produce una estirpe de células nuevas, muchas de las cuales son susceptibles a la lisis mediada por complemento. La transfusión previa puede ayudar a evitar este problema porque disminuye el impulso eritropoyético en la médula ósea.

La trombocitopenia por mala producción de plaquetas puede requerir transfusión de las mismas .¹⁴ El síndrome de Budd-Chiari y la trombosis de la vena cava inferior requieren de un diagnóstico pronto y tratamiento rápido con heparina, seguido de administración de warfarina a largo plazo. Si la heparinización es ineficaz puede usarse tratamiento trombolítico (v.gr., estreptocinasa). En un caso de síndrome de Budd-Chiari,¹⁷ se inició trombolisis con estreptocinasa sistémica con una dosis de impregnación de 250,000 unidades durante 40 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 250,000 unidades en infusión IV continua por 12 horas. Los niños y los adolescentes con HPN y anemia aplásica pueden ser candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.¹⁵

Alteraciones del metabolismo del eritrocito

DEFECTOS DE LA CAPACIDAD REDUCTORA

El glutatión reducido (GSH) y las coenzimas reducidas nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH) y nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) proveen la capacidad reductora del eritrocito [ver tabla 1]. Cuando las reservas eritrocíticas de estos materiales son inadecuadas, la hemoglobina y las proteínas asociadas a la membrana pueden oxidarse, causando la producción de cuerpos de Heinz, que consisten predominantemente en productos de degradación oxidativa de la hemoglobina. Estos cuerpos pueden verse con microscopía por contraste de fases o con microscopía ordinaria de luz después de teñir con metil violeta [ver figura 4]. Los eritrocitos que contienen cuerpos de Heinz son rígidos, por lo que el sistema reticuloendotelial los retira en forma selectiva de la circulación.

Defectos en la síntesis de glutatión

Las deficiencias de ciertas enzimas que participan en la síntesis de GSH causan hemólisis y ataques oxidativos a los eritrocitos [ver figura 5]. Varios informes han descrito familias cuyos miembros tienen síntesis imperceptible de GSH y sufren hemólisis asociada con producción de cuerpos de Heinz. La deficiencia de glutatión peroxidasa al parecer contribuye a la hemólisis en los recién nacidos.

Figura 5
Metabolismo de la glucosa en el eritrocito

DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la primera enzima en la vía pentosa fosfato o hexosa monofosfato. Cataliza la conversión de NADP^+ a NADPH, un agente reductor muy potente. El NADPH es un cofactor para la glutación reductasa, por lo que tiene un papel importante en la protección de la célula contra el ataque oxidativo. Por lo tanto, los eritrocitos deficientes en G6PD son susceptibles a la oxidación y, eventualmente, a la hemólisis.^{18,19}

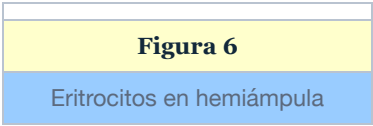
La deficiencia de G6PD es uno de los trastornos más comunes en el mundo; aproximadamente el 10 por ciento de los varones afroamericanos en los Estados Unidos están afectados, al igual que un gran número de africanos negros y algunos habitantes del litoral mediterráneo. Se supone que el trastorno alguna vez confirió cierta ventaja selectiva contra la malaria endémica, pero se desconoce el mecanismo de este efecto.

El gen que codifica la G6PD está en la banda q28 del cromosoma X; los hombres sólo poseen un gen para esta enzima y, por lo tanto, los afectados por el trastorno son hemicigotos. Las mujeres resultan afectadas con mucho menor frecuencia, ya que deben ser portadoras de dos genes *G6PD* defectuosos para manifestar una enfermedad de la misma severidad que los varones. Sin embargo, la expresión de un gen *G6PD* defectuoso no suele enmascarse completamente en las mujeres heterocigotas; de hecho, dichas mujeres muestran actividad muy variable de la G6PD. De acuerdo con la hipótesis de inactivación del cromosoma X, o hipótesis de Lyon-Beutler,¹⁹ las mujeres heterocigotas en el locus ligado al cromosoma X para el gen que codifica la G6PD tienen 2 líneas celulares, una que contiene un cromosoma X activo con un gen que codifica la producción de G6PD normal, y la otra que contiene un cromosoma X activo con un gen que codifica la producción de G6PD deficiente. El azar determina parcialmente la proporción de las dos líneas celulares, lo que a su vez controla la severidad clínica del defecto.

Existen tres tipos clínicos del padecimiento: el tipo I, que es la anemia hemolítica no esferocítica congénita crónica poco común, el tipo II, en el que la deficiencia de la enzima es severa pero la hemólisis tiende a ser episódica, y el tipo III, la variante más común, en la que la deficiencia enzimática es moderada y la hemólisis es causada por un evento oxidante. La clonación y secuencia del gen *G6PD* ha aclarado muchos aspectos complejos de la literatura que describía más de 300 variantes de la deficiencia de G6PD.¹⁹

Ocurre hemólisis en las personas con deficiencia de G6PD después de la exposición a un medicamento o sustancia que produce una tensión antioxidante. La ingestión o exposición a habas puede causar hemólisis intravascular devastadora (conocida como favismo) en los pacientes con deficiencia de G6PD, pero ocurre por lo general solo en los que tienen la variedad Mediterránea. Las habas contienen isouramil y divicina, dos agentes reductores potentes. El peróxido de hidrógeno producido puede causar daño oxidativo importante. Al parecer, los oxidantes de las habas pueden también atacar la membrana y disminuir la barrera normal a la entrada de Ca^{2+} . La combinación de niveles muy aumentados de Ca^{2+} y oxidación intracelular reduce el nivel de proteasas de eritrocitos. Estas proteasas protegen de modo ordinario contra el acúmulo de productos oxidados de la hemoglobina. El ataque oxidante a los tioles de la membrana causa oxidación de las proteínas de la membrana. Esto produce una célula rígida en la que la hemoglobina está confinada a una parte del citosol y la otra parte aparece como un fantasma claro (i.e., célula de media ampolla, o cruzada) [ver figura 6]. Estos defectos de membrana provocan hemólisis extra e intravascular.¹⁸ También puede ocurrir hemólisis en los individuos con

deficiencia de G6PD e infecciones severas, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal. Es interesante que la deficiencia de G6PD produce, por mecanismos desconocidos, cierta protección contra la cardiopatía isquémica y varias enfermedades vasculares.²⁰



La anemia hemolítica caracterizada por la aparición de cuerpos de Heinz después de la administración de ciertos medicamentos sugiere la posibilidad de deficiencia de G6PD [ver tabla 2]. El cloranfenicol y la quinina causan hemólisis en pacientes con la variedad Mediterránea de deficiencia de G6PD, pero no en pacientes con el tipo A⁺. La dapsona se usa cada vez más como profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes infectados por VIH. Por lo tanto, es importante buscar en los posibles receptores deficiencia de G6PD con las pruebas enzimáticas estándar porque la dapsona es capaz de inducir hemólisis de tipo oxidativo [ver tabla 2].

Tabla 2 Medicamentos que producen hemólisis en pacientes deficientes en G6PD	
Clase	Ejemplo
Antipalúdicos	Primaquina Cloroquina
Sulfonamidas	Sulfametoxanol Sulfapiridima
Sulfonas	Dapsona
Analgésicos	Acetanilida Fenacetina Acido acetilsalicílico (10g/día)
Nitrofurantoína	Nitrofuranos Furazolidona
Derivados hidrosolubles de la vitamina K	Menadiol

Otros trastornos que hay que considerar en el diagnóstico diferencial de la hemólisis oxidativa incluyen la hemoglobinopatía inestable, la enfermedad por hemoglobina M y las deficiencias de las enzimas esenciales para el metabolismo del glutatión. Una prueba de detección de G6PD o un ensayo enzimático directo suelen resolver la duda. Sin embargo, los pacientes con deficiencia de G6PD del tipo A⁺ y reticulocitosis de rápida aparición pueden tener un nivel casi normal de G6PD. En dichos casos es mejor repetir los exámenes cuando la cuenta de reticulocitos vuelva a lo normal.

El evitar medicamentos que puedan producir hemólisis es crucial en el manejo. El favismo agudo requiere apoyo circulatorio, mantener un buen flujo sanguíneo renal y transfusiones con eritrocitos que no sean deficientes en

G6PD. El médico también debe estar alerta por el posible inicio de coagulación intravascular diseminada.

DEFECTOS EN LA GLUCOLISIS

La serie de reacciones que constituyen la vía glucolítica [ver figura 5] generan diversos productos, incluyendo ATP, que tienen varias funciones esenciales en el metabolismo del eritrocito [ver tabla 1]. Existen defectos que afectan la vía glucolítica principal (vía de Embden-Meyerhof) y que generalmente interfieren con la producción de ATP.

La piruvato cinasa (PC) cataliza la formación de piruvato, reacción asociada con la síntesis de ATP. Después de la deficiencia de G6PD, la deficiencia de PC es la segunda de las enzimopatías hereditarias en orden de frecuencia. El síntoma inicial es la hemólisis de severidad variable, y se acompaña por ictericia leve y, en ocasiones, por esplenomegalia palpable. El examen de un frotis de sangre periférica suele mostrar eritrocitos normales, pero en algunos casos éstos presentan innumerables espículas. Pueden ocurrir crisis aplásticas.⁷

La hemólisis congénita no esferocítica plantea la posibilidad de deficiencia de PC. Un ensayo enzimático establece el diagnóstico. Se debe considerar la opción de esplenectomía en los pacientes que requieren transfusiones.

La deficiencia de glucosafosfato isomerasa es la tercera enzimopatía en frecuencia como causa de hemólisis. Otras son muy raras, pero se cuenta ya con pruebas de escrutinio y específicas para deficiencias de enzimas como hexocinasa, fosfofructosinasa, triosa fosfato isomerasa, fosfoglicerato cinasa y aldolasa.

DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS NUCLEOSIDOS

En la anemia hemolítica asociada con deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa, persiste un puntilleo grueso basofílico en los eritrocitos maduros, supuestamente porque la deficiencia enzimática evita la degradación del ARN del reticulocito. Este acúmulo causa expansión de la reserva total de nucleótidos en los eritrocitos a cinco veces el normal. Los nucleótidos de pirimidina se acumulan y los de adenina disminuyen. El acúmulo y agregación de ribosomas no degradados contribuye también al puntilleo basofílico. La glucólisis se altera por un mecanismo aún no bien aclarado.

Trastornos de la hemoglobina

CLASIFICACION DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS

Las hemoglobinopatías clínicamente importantes se clasifican en cinco categorías, con base en el defecto de fondo. Los defectos principales son los siguientes:

1. La hemoglobina tiende a convertirse en gel o cristalizarse (v.gr., anemia de células falciformes o enfermedad por hemoglobina C).
2. La hemoglobina es inestable (v.gr., las anemias congénitas con cuerpos de Heinz).
3. La hemoglobina tiene propiedades anormales de captación de oxígeno (v.gr., el trastorno por hemoglobina

Chesapeake).

4. La hemoglobina se oxida fácilmente a metahemoglobina (v.gr., metahemoglobinemia).
5. Las cadenas de hemoglobina se sintetizan en proporciones desiguales (v.gr., las talasemias).

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

La anemia de células falciformes es un padecimiento causado por la sustitución del aminoácido valina por glutamina en la sexta posición de la cadena beta de la hemoglobina. El gen se hereda con patrón autosómico recesivo y se encuentra en el 8 a 10 por ciento de los afroamericanos en los Estados Unidos y en menor porcentaje en personas con ascendencia Mediterránea oriental, de la India o de Arabia Saudita. Los eritrocitos de individuos con el rasgo falciforme (HbAS) tienen una concentración de hemoglobina S menor del 50 por ciento, y con frecuencia menor del 30 por ciento. Con raras excepciones, el rasgo falciforme suele ser asintomático. La enfermedad se desarrolla en personas que son homocigotas para el gen falciforme (HbSS). En un paciente con anemia falciforme el 70 a 98 por ciento de la hemoglobina es de tipo S. Alrededor del 0.2 por ciento de los afroamericanos tienen anemia de células falciformes.

Varias teorías intentan explicar porqué la anemia de células falciformes se distribuye en todo el mundo y ha persistido en las poblaciones humanas. La coincidencia geográfica del gen falciforme y del paludismo falciparum endémico sugiere que la heterocigocidad falciforme confiere una ventaja protectora contra el paludismo.²¹ Tanto la resistencia inherente a la invasión como la mayor deformación de los eritrocitos parasitados interfieren con el crecimiento del parásito.²¹

Los análisis de endonucleasas de restricción indican que la mutación del gen de la anemia de células falciformes pudo aparecer en forma espontánea en por lo menos cinco sitios geográficos. Estas variantes son denominadas Senegal, Benin, Centroafricana (o Bantú), Saudi-Asiática, Camerún e India (que puede ser la misma que la Saudi-Asiática). Estas variantes son importantes desde el punto de vista clínico porque algunas se asocian con mayor producción de cadenas de globina gama (y por tanto niveles mayores de HbF) y otras se asocian con más frecuencia con el gen de la talasemia alfa-2 [*ver adelante*, Talasemias]. Cualquiera de estas asociaciones alivia ciertos aspectos del proceso de deformación falciforme.²¹

Fisiopatología

Dos características clínicas son las más importantes en la anemia de células falciformes: (1) la hemólisis crónica que es estable y moderadamente debilitante, y (2) las crisis vasoespásticas agudas y episódicas, que causan falla orgánica y son responsables de la mayor parte de la morbimortalidad de la enfermedad.

La HbS unida al oxígeno o al monóxido de carbono tiene una solubilidad casi normal. Sin embargo, cuando la molécula deja el oxígeno y cambia a su forma desoxi S, su solubilidad disminuye y tiende a polimerizarse en fibras tubulares largas, que inducen la deformación falciforme del eritrocito.²²

Los análisis de cinética de la polimerización han aclarado mucho el conocimiento sobre la fisiopatología de la anemia de células falciformes. Puede considerarse que el polímero S de desoxihemoglobina está en equilibrio con

las moléculas solubles circundantes de desoxihemoglobina S. Los factores que alteran este equilibrio afectan la magnitud de gelación de la hemoglobina. La reducción en la concentración de oxígeno u otros factores como la reducción en el pH o el aumento en la concentración de 2,3-DPG (ambos tienden a estabilizar la forma desoxi S) aumentan la gelación. Otro determinante importante de la polimerización en equilibrio es la concentración absoluta de la HbS y HbF.²² La desoxihemoglobina S pura se polimeriza a 16 g/dl, una concentración muy por debajo de la CMHC habitual. La cinética de gelación es muy dependiente de la concentración de hemoglobina. Además, las células falciformes retienen un cotransportador activo K⁺-Cl⁻ y tienen suficiente calcio intracelular para activar el canal de salida de Gardos²³ [*ver antes*, Control de la hidratación y volumen]. Estos dos mecanismos actúan juntos para producir una población de eritrocitos falciformes muy densos con CMHC de hasta 50 g/dl.²³ La HbF inhibe la polimerización porque el residuo glutamina en la posición 87 de la cadena gama bloquea el contacto lateral de la fibra falciforme.²³ Por lo tanto, los pacientes con valores altos de HbF, como los de la variante Saudi-Asiática de la anemia de células falciformes, tienen una enfermedad más leve [*ver figura 7*].²¹ Cuando estos factores, la hipoxemia y la CMHC, alcanzan un nivel crítico, ocurre polimerización después de un periodo de retraso variable.²³

Figura 7a Frotis en anemia de células falciformes y talasemia	Figura 7b Frotis en anemia de células falciformes y talasemia	Figura 7c Frotis en anemia de células falciformes y talasemia

El retraso en el cambio de viscosidad puede representar el periodo durante el cual los tetrámeros de desoxihemoglobina S se asocian en forma lenta para formar un núcleo. Cuando el núcleo alcanza un tamaño crítico, ocurre gelación rápida y casi explosiva al fijarse los tetrámeros de desoxihemoglobina S libre al núcleo para producir las largas fibras tubulares que se alinean para formar estructuras tubulares paralelas que alteran las células y producen la forma falciforme [*ver figura 7*].

La mayoría de las células en la circulación venosa no son falciformes. Sin embargo, ocurrirá este cambio si el tiempo de retraso para la polimerización se acorta a menos de 1 segundo o si los eritrocitos son atrapados en la microcirculación. Algunos eritrocitos contienen hemoglobina falciforme polimerizada incluso en la circulación arterial y el tiempo de retraso para la gelación es mucho más corto en estas células preconditionadas y más rígidas.

La sensibilidad extrema del cambio falciforme al ambiente local ha llamado la atención hacia los factores celulares. La hiperosmolaridad extrema de la médula renal (1,200 mOsm) deshidrata los eritrocitos y aumenta la CMHC. En consecuencia, puede ocurrir un cambio falciforme suficiente para abolir la capacidad de concentración de la médula renal incluso en pacientes que solo tienen rasgo falciforme. Los eritrocitos falciformes tienen una mayor tendencia a adherirse a las células endoteliales²⁴ que los eritrocitos normales. El grado de adhesividad parece correlacionar con la severidad de los episodios vaso-oclusivos. Esto se atribuye a la desorganización de la bicapa de fosfolípidos de la membrana, al moverse la fosfatidilserina hacia el exterior, quizá aumentando las manifestaciones tromboembólicas de la enfermedad falciforme.²⁵ En la anemia de células falciformes parece existir también aumento en las células endoteliales circulantes, que expresan en forma anormal factor tisular y

pueden proporcionar una base adicional para la ocurrencia de tromboembolias.²⁶

Otra manifestación del daño en la membrana en las células falciformes es el cambio falciforme irreversible, que se mantiene a pesar de que la célula sea reoxigenada.²⁷ Estas poblaciones poco deformables y deshidratadas derivan directamente de una subpoblación de reticulocitos con concentraciones bajas de HbF²⁸ y son eliminadas principalmente en el sistema reticuloendotelial. Ocurre hemólisis con anemia variable. La anemia se tolera bastante bien, quizá por un mayor aporte de oxígeno por la oxihemoglobina S.

CRISIS FALCIFORMES

En contraste con la anemia, la crisis falciforme es una complicación potencialmente mortal de la enfermedad falciforme. La crisis falciforme, una expresión dolorosa y notable de oclusión vascular, muestra características que dependen mucho de factores reológicos. La disminución del hematocrito en la anemia de células falciformes disminuye la viscosidad sanguínea y tiene efecto protector. Por el contrario, el nivel de fibrinógeno plasmático, característicamente elevado y que parece ser una manifestación de la respuesta de fase aguda que ocurre en muchos pacientes con anemia de células falciformes en fase estable,²⁹ aumenta la agregación de los eritrocitos y la viscosidad, en particular ante las fuerzas de cizallamiento bajas que se encuentran en la microcirculación. La rigidez del eritrocito falciforme, que es causada por la polimerización de la desoxihemoglobina S y por la CMHC elevada, es el elemento crucial para elevar la viscosidad sanguínea y precipitar la oclusión vascular.

Si disminuye el pH o se eleva la CMHC, si existe enfermedad microvascular o se prolonga el tiempo de tránsito capilar por la adherencia de eritrocitos al endotelio, se formarán racimos de células falciformes rígidas que ocluirán la microcirculación. Estos bloqueos causan infartos isquémicos y una secuencia amplificadora de oclusión inducida por estasis que puede evolucionar hasta una crisis falciforme. Las circulaciones porta, en la que la tensión de oxígeno es baja, como las del hígado o riñón, tienen especial riesgo de oclusión. Se ha postulado que la trombosis también participa en la oclusión falciforme.

Se desconoce el evento iniciador de la crisis falciforme, y tampoco está claro por qué algunos pacientes tienen crisis severas y otros no. El dolor de la crisis falciforme puede ser causado por necrosis avascular de la médula ósea. Entre los factores de riesgo que predisponen a una crisis dolorosa se incluye una concentración de hemoglobina mayor de 8.5 g/dl, embarazo, clima frío, y una cuenta alta de reticulocitos.

La coherencia de otros genes influye en la gravedad de la anemia de células falciformes. La frecuencia de heterocigosidad para alfa-talasemia entre afroamericanos es de 30 por ciento.²¹ Las personas con alfa-talasemia tienen concentraciones más altas de hemoglobina, menores cuentas de reticulocitos, menor CMHC, menor VCM y menos eritrocitos densos que las personas que tienen solo anemia de células falciformes. Estos cambios, en especial la menor CMHC, deben beneficiar a los pacientes con los dos padecimientos, aunque la interacción es compleja. Los pacientes pueden tener mayor expectativa de vida y quizá menos úlceras en miembros inferiores, pero sufren más crisis y mayor necrosis aséptica del hueso.³⁰ La combinación de deficiencia de G6PD y anemia de células falciformes no causa efectos benéficos ni dañinos.³¹

Diagnóstico

El aspecto clínico del paciente y un frotis de sangre que muestre células falciformes, células con aspecto de "flor

de Nochebuena" y eritrocitos con cuerpos de Howell-Jolly son muy compatibles con anemia de células falciformes. Los cuerpos de Howell-Jolly representan restos citoplásmicos de cromatina nuclear que generalmente son retirados por la acción modeladora del bazo. Las cuentas de plaquetas y leucocitos suelen encontrarse elevadas. A menos que el enfermo se encuentre en crisis aplástica, lo que produciría ausencia total de normoblastos, la médula muestra hiperplasia eritroide. El diagnóstico se confirma realizando una "preparación falciforme": incubando una gota de sangre con solución fresca de metabisulfito de sodio al 2 por ciento y midiendo la proporción de células falciformes inmediatamente y una hora después. Para confirmar el diagnóstico, los equipos comerciales, como el Sickledex, se basan en la insolubilidad relativa de la hemoglobina S en soluciones amortiguadoras de fosfato 1.0 M. Sin embargo, la prueba definitiva para la anemia de células falciformes es la electroforesis de hemoglobina, que indica los porcentajes relativos de hemoglobina S y de hemoglobina F. Todas las pruebas mencionadas tienen la misma utilidad para examinar a los miembros de la familia en busca del rasgo de células falciformes. Los pacientes que son heterocigotos para los genes de la HbS y de la beta-talasemia pueden aparentar ser homocigotos para la HbS. Otras variedades de hemoglobina que causan transformación falciforme se observan con muy poca frecuencia. También pueden emplearse métodos basados en el estudio del ADN para determinar la alteración genética específica e identificar la subpoblación a la que pertenece el paciente.²¹

Otras consideraciones terapéuticas

Síntomas musculoesqueléticos Se presenta necrosis aséptica de la cabeza femoral (osteonecrosis) en alrededor del 10 por ciento de los pacientes, en especial en los que tienen también talasemia-alfa. La artroplastía ha resultado relativamente ineficaz, en parte por la presencia de hueso duro adyacente, que interfiere con la colocación de la prótesis, y por el mayor riesgo de infección.⁵²

Enfermedad biliar La colelitiasis es una complicación común que ocurre en el 30 a 70 por ciento de los pacientes, algunos de los cuales desarrollan signos y síntomas de colecistitis.³³ La frecuencia de colecistitis o de obstrucción del conducto biliar común es motivo de debate. En un estudio de 77 pacientes que se sabía tenían cálculos vesiculares de 1 a 10 años de evolución, solo cinco fueron sometidos a colecistectomía.³⁴ Otro estudio encontró que de 604 procedimientos en la anemia de células falciformes, el 40 por ciento fueron por colecistitis y colelitiasis.³³ Los pacientes que recibieron transfusiones hasta un nivel de hemoglobina de 10 g/dl antes de la cirugía tuvieron mejor evolución posoperatoria.³³ Si va a realizarse una colecistectomía, debe esperarse hasta que pase la crisis dolorosa y el procedimiento debe practicarse por vía laparoscópica.³³

Enfermedad hepática Las complicaciones hepáticas incluyen hepatopatía congestiva secundaria a insuficiencia cardíaca y hepatitis viral por las transfusiones frecuentes. La transformación falciforme en el hígado, órgano que extrae una gran cantidad de oxígeno de la sangre circulante, también puede producir hepatopatía. Es frecuente que los niveles séricos de bilirrubina excedan los 30 mg/dl en la colestasis intrahepática y las alteraciones en la coagulación pueden causar complicaciones hemorrágicas y muerte.

Enfermedad pulmonar Las complicaciones pulmonares agudas son una causa importante de morbimortalidad e incluyen infección local y oclusiones vasculares en el lecho arterial pulmonar. Es difícil la diferenciación entre las dos complicaciones. La oclusión vascular causada por un émbolo pulmonar puede ser imposible de distinguir de la oclusión in situ. Los problemas pulmonares agudos incluyen embolia grasa pulmonar por necrosis isquémica de la grasa de la médula.³⁵ En un estudio de 1,722 episodios de dolor torácico agudo en

939 pacientes, los adultos en el estudio estaban afebriles pero tuvieron disnea, calosfríos y dolor torácico y en por lo menos una extremidad.³⁶ El examen físico con frecuencia no mostró alteraciones torácicas. La tensión arterial de oxígeno (PaO₂) estaba disminuida, en promedio en 71 mm Hg (en el 25 por ciento menor de 60 mm Hg). La tasa de muerte en adultos fue de 4.3 por ciento y fue precedida por un valor más bajo de hemoglobina, mayor cuenta de leucocitos y afección multilobar. La autopsia de 16 pacientes mostró que nueve tenían embolia pulmonar y embolia grasa y quizá el 20 por ciento tuvo infecciones bacterianas. Los infartos óseos de las vértebras torácicas contribuyeron en forma importante al dolor.³⁷ Por lo general, el tratamiento debe incluir espirometría incentiva,³⁷ búsqueda de infección y tratamiento con antimicrobianos, analgesia cuidadosa, remplazo agresivo de líquidos y consideración de lavado broncoalveolar para identificar la infección microbiana o los macrófagos llenos de lípidos típicos de la embolia grasa. Se requiere vigilancia cuidadosa que debe incluir medición periódica de la oxigenación y transfusiones cuando sea clínicamente necesario. Uno de los beneficios más importantes del tratamiento con hidroxiurea es su capacidad para disminuir la frecuencia del síndrome torácico agudo.^{38,39} Los niños pueden requerir profilaxis suplementaria con penicilina.⁴⁰ Debido a que el uso rutinario de la vacuna neumocócica ha disminuido la incidencia de neumonía neumocócica en pacientes con anemia de células falciformes, *Haemophilus influenzae* es ahora responsable de un porcentaje relativamente mayor de casos de neumonía entre estos pacientes; de esta manera, la selección del antibiótico debe reflejar este cambio.

Complicaciones urogenitales La pérdida de agua, debida a la incapacidad para concentrar la orina, puede aumentar el proceso de transformación falciforme. El medio extremadamente hipertónico de la médula renal deshidrata los eritrocitos falciformes, induciendo transformación severa y destrucción de los vasos rectos. Se presenta hematuria y necrosis papilar. Estas complicaciones se observan especialmente en pacientes con el rasgo falciforme y en aquéllos que tienen enfermedad falciforme con hemoglobina C. El defecto en la capacidad de concentración renal parece depender de la cantidad de polímero de hemoglobina S en las células, por lo que es menos severa en los pacientes que tienen también variantes de talasemia alfa.⁴¹

Las complicaciones incluyen acidosis tubular renal, hipercalcemia y proteinuria. El tratamiento con enalapril reduce la proteinuria, lo que sugiere la presencia de un componente de hipertensión capilar glomerular.⁴² La insuficiencia renal, con empeoramiento asociado de la anemia, contribuye a la muerte de alrededor de la quinta parte de los pacientes mayores de 40 años que tienen enfermedad falciforme homocigota.

El priapismo es una complicación muy dolorosa de la anemia de células falciformes y puede causar impotencia. Cuando las medidas conservadoras no producen mejoría en un periodo de 24 horas los autores recomiendan la exsangüineotransfusión de eritrocitos.

Complicaciones oculares Los principales problemas oculares que se asocian con la anemia de células falciformes son retinopatía, hemorragia del vítreo y neovascularización. Se recomienda el examen oftalmológico anual a estos pacientes. Se está investigando la eficacia de la fotocoagulación por láser en el tratamiento de las complicaciones oftalmológicas inducidas por la enfermedad.

Propensión a las infecciones Los pacientes con anemia de células falciformes son hipoesplénicos y tienen alteraciones del sistema del complemento. Una actividad opsonizadora deficiente contra *Salmonella* parece explicar que presenten propensión a desarrollar infecciones por este germen, incluyendo osteomielitis.

Trastornos neurológicos Las alteraciones neurológicas relacionadas incluyen eventos cerebrovasculares, hemorragia subaracnoidea y pérdidas funcionales aisladas compatibles con oclusión focal. Es probable que la patogenia de la oclusión de las arterias cerebrales de gran calibre sea diferente de los eventos oclusivos de la microcirculación que ocurren en los lechos capilares hipóxicos. El defecto subyacente parece ser el daño al endotelio vascular, seguido de proliferación extensa de la íntima y trombosis del lecho vascular lesionado.³⁰ Un estudio multicéntrico reciente de 4,082 pacientes reveló una prevalencia de eventos cerebrovasculares (ECV) de 4 a 5 por ciento y una incidencia de 0.61 por 100 pacientes-año.⁴³ De los ECV, el 54 por ciento fueron infartos, 34 por ciento hemorragias, 11 por ciento episodios de isquemia cerebral transitoria (ICT), y el 1 por ciento tenían datos tanto isquémicos como hemorrágicos. De los pacientes que sobrevivieron, la tasa de recurrencia de ECV fue de 14 por ciento. La mortalidad fue de 11 por ciento y virtualmente todos los pacientes que fallecieron tenían ECV hemorrágicos.

En un estudio prospectivo en el que se empleó la ultrasonografía transcraneal Doppler para identificar a los niños con riesgo de evento cerebrovascular, el tratamiento con atención estándar o transfusiones (para disminuir la concentración de HbS a < 30 por ciento) causó 10 ECV y un hematoma intracerebral en los 65 sujetos controles, mientras que el grupo transfundido tuvo solo 1 ECV ($p < 0.002$). El estudio se terminó antes de lo programado.⁴⁴ El éxito del mismo destaca muchos aspectos serios sobre la necesidad de equipos ultrasonográficos para el manejo adecuado, la duración óptima del tratamiento de transfusión, las consecuencias inevitables de la hemocromatosis transfusional [*ver adelante*, beta-talasemia mayor (anemia de Cooley)], y la necesidad de administrar sangre específica de la etnia para minimizar las reacciones por alotransfusión, el deseo de los pacientes y familiares para aceptar el tratamiento transfusional y el papel del trasplante alogénico de médula ósea como una alternativa potencial.^{44,45}

Crisis aplástica La crisis aplástica disminuye rápidamente los niveles de hemoglobina y hematocrito y produce reticulocitopenia, como sucede en cualquier estado hemolítico crónico. Se ha demostrado que el parvovirus causa crisis aplásticas,⁷ lo mismo que la necrosis de médula ósea.⁴⁶

Anestesia general

La hipoxemia y la estasis vascular que pueden ocurrir durante la anestesia general aumenta la deformación falciforme y puede causar una crisis en el periodo posoperatorio. Un análisis de casi 4,000 pacientes asoció 12 muertes con 1,079 procedimientos. Ocurrieron más complicaciones después de la anestesia regional que de la general.⁴⁷ Un programa de transfusión simple para aumentar el nivel de hemoglobina a 10 g/dl fue tan eficaz como los programas preoperatorios más agresivos para disminuir la tasa de complicaciones.⁴⁸

Pronóstico

Un estudio de casi 4,000 pacientes ha proporcionado nueva información sobre la expectativa de vida y las causas de muerte en la enfermedad por células falciformes.⁴⁹ Aunque se pensaba que la mayoría de los pacientes con anemia de células falciformes moría alrededor de los 20 años de edad, en la actualidad es claro que la edad promedio en el momento de la muerte es de 42 años para los hombres y 48 para las mujeres. Esta expectativa de vida representa una reducción de 25 a 30 años comparando con la población afroamericana general. De las causas de muerte identificadas, solo 18 por ciento fueron el resultado de falla orgánica, principalmente nefropatía, insuficiencia cardíaca congestiva o las consecuencias de los eventos cerebrovasculares crónicos.

Treinta y tres por ciento de los pacientes murieron durante las crisis de dolor agudo, con frecuencia asociado con síndrome torácico agudo y menos común con eventos cerebrovasculares. La presencia de talasemia-alfa no tuvo un efecto medible. Los factores que predijeron mala evolución fueron una cuenta de leucocitos mayor de 15,000/ μ l, niveles bajos de hemoglobina F y afección orgánica manifestada por enfermedad renal, síndrome torácico agudo y eventos neurológicos.

Tratamiento

El manejo debe enfocarse al tratamiento y prevención de las crisis falciformes. El tratamiento conservador estándar de las crisis falciformes consiste en un examen apropiado, seguido de reposo, hidratación y analgesia. En aquellos pacientes en quienes se ha demostrado acidosis se debe inducir la alcalinización leve administrando solución de bicarbonato, que se prepara añadiendo un ampolla de bicarbonato de sodio a 1 L de solución glucosada al 5 por ciento, o solución salina medio normal. La solución de bicarbonato debe administrarse a una velocidad de 5 a 7 ml/kg/hora durante las primeras 4 horas, y después a una velocidad de 4 ml/kg/hr durante las siguientes 20 horas. La utilidad de la administración de O_2 en pacientes con PaO_2 normal y sin problemas cardiopulmonares no se ha demostrado.

Dolor El manejo de las crisis dolorosas es la principal preocupación en el 10 al 20 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes. La necrosis avascular de la médula ósea produce dolor intenso que dura hasta 8 a 10 días. La necesidad de alivio del dolor causa en ocasiones habituación o adicción. Debido a que existen pocas maneras objetivas de evaluar las crisis falciformes, el médico puede no saber si la demanda de narcóticos es manifestación de un comportamiento de adicción.

Los pacientes con anemia de células falciformes deben recibir analgésicos orales para usarlos en casa en un intento por abortar las crisis de dolor en su inicio. Puede comenzarse con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como naproxen (500 mg v.o.) o ketorolaco (10 mg) y si no son útiles, éstos pueden ser seguidos de una combinación de analgésico-narcótico como acetaminofén e hidrocodona o aspirina y oxycodona. El uso de adyuvantes como la difenhidramina (50 mg v.o.) o loracepam (1 a 2 mg v.o.) puede calmar al paciente y quizá antagonizar las acciones de la histamina liberada.⁵⁰ Si estas medidas, quizá repetidas cada 6 horas, no controlan el dolor, el paciente suele requerir tratamiento parenteral. La atención del paciente por su médico es preferible a confiar en un médico no conocido de un servicio de urgencias.⁵⁰ El paciente requiere una evaluación rápida para investigar posible infección, síndrome torácico agudo, infarto óseo u otras complicaciones, y el dolor debe tratarse con 10 mg de morfina intravenosa junto con 50 mg de difenhidramina intramuscular cada 2 horas. o 4 mg de hidromorfona intramuscular junto con 50 mg de difenhidramina intramuscular cada 2 horas. Si no existe alivio del dolor o éste es inadecuado 30 minutos después de la primera dosis, puede administrarse el 50 por ciento de la dosis inicial de opioides, con vigilancia estrecha de la frecuencia respiratoria, en especial si llega a 10 respiraciones/min. Algunas unidades han usado analgesia controlada por el paciente con buenos resultados. Es importante continuar la analgesia parenteral en intervalos regulares, proporcionando dosis mayores para eliminar el dolor. Es probable que el paciente requiera también un laxante y un antiemético, como proclorperacina (10 mg v.o o IM). Si el paciente responde, puede enviarse a casa con morfina de liberación controlada por vía oral. Si el dolor continúa por más de 8 a 12 horas es probable que deba ser internado para administrar dosis mayores de analgesia, líquidos parenterales y observación.⁵⁰

Medidas generales para impedir la transformación falciforme El mayor conocimiento de la cinética de

transformación falciforme sugiere algunos prospectos futuros para el tratamiento de la anemia de células falciformes. La disminución de la CMHC disminuye la gelación. Otro tratamiento consiste en bloquear la salida de K^+ dependiente de Ca^{2+} (canal de Gardos) [ver antes, Control de la hidratación y el volumen].⁵¹ Un tratamiento semejante consiste en tratar a los pacientes con anemia de células falciformes con dosis grandes de pidolato de magnesio, que aumenta los niveles de Mg en los eritrocitos, inhibe el cotransportador de K^+-Cl^- y reduce el número de eritrocitos falciformes deshidratados y densos.⁵²

Se han propuesto tratamientos que intentan corregir o compensar el defecto falciforme interviniendo a nivel del gen. La presencia de 20 a 30 por ciento de HbF en los eritrocitos falciformes retrasa la gelación en una proporción de 10^3 a 10^4 , por lo que pudiera existir un mecanismo que activara los genes que controlan la síntesis de hemoglobina fetal y que disminuyera la gravedad de la enfermedad falciforme.⁴⁹ La hidroxiurea produce un aumento en los reticulocitos F y en la HbF. Un estudio sobre hidroxiurea en fase III, con una dosis inicial de 15 mg/kg/día, mostró que los pacientes tratados con esta sustancia tuvieron menos crisis dolorosas, menos ingresos hospitalarios por crisis y menos episodios de síndrome torácico doloroso, requiriendo menos transfusiones que los pacientes que recibieron placebo.³⁸ No se observó efecto sobre la frecuencia de muerte o eventos cerebrovasculares. El efecto benéfico se observó después de 8 semanas de tratamiento y se asoció con aumento en el VCM y la proporción de células F, junto con disminución en los neutrófilos y en la adhesión de los eritrocitos falciformes a las células endoteliales.⁵³ También se realizan estudios con otros agentes, como el butirato, que puede aumentar la producción de cadenas-gama, aumentando así las concentraciones de HbF e interfiriendo con la gelación.⁵⁴ Sin embargo, un estudio en el que se usó un tratamiento de 10 semanas de butirato de arginina por vía intravenosa no encontró beneficios hematológicos.⁵⁵ El trasplante alogénico de médula ósea de un hermano compatible puede producir la curación o sustituir la anemia de células falciformes por solo un rasgo falciforme. En 22 pacientes seleccionados en forma cuidadosa, principalmente con eventos cerebrovasculares o episodios recurrentes de síndrome torácico agudo, el trasplante de médula ósea causó curación aparente en 15, con dos fallecimientos (9 por ciento); el resto de los pacientes tuvo complicaciones como fracaso del injerto.⁵⁶

Papel del tratamiento transfusional por tiempo prolongado Se ha observado que el tratamiento transfusional prolongado evita los eventos cerebrovasculares (ver antes).⁴⁴ Algunos investigadores han demostrado que las transfusiones preventivas pueden disminuir o eliminar las crisis dolorosas, los episodios de síndrome torácico agudo, la infección bacteriana o la hospitalización.⁵⁷ Sin embargo, otros clínicos advierten sobre los peligros de la sobrecarga de hierro, la hepatitis por transfusión, los problemas con el acceso venoso y la aloinmunización de eritrocitos.³⁷ Los estudios futuros podrán identificar mejor la utilidad del tratamiento transfusional crónico.

Consejo genético, anticoncepción y embarazo

Los elementos claves que deben considerarse al brindar consejo genético en pacientes con rasgo o enfermedad falciforme son: la morbilidad tan importante para niños y adultos con la enfermedad, el aumento del riesgo materno en el embarazo, y la frecuencia relativamente alta de muerte fetal. Los anticonceptivos orales también pueden representar un riesgo especial para las mujeres con anemia de células falciformes, porque producen un ligero aumento en la incidencia de evento cerebrovascular, tromboembolia venosa e infarto del miocardio. Sin embargo, los datos que han aparecido sobre la seguridad de los anticonceptivos orales que contienen menos de 50 µg de estrógenos sintéticos indican que las pacientes con enfermedad falciforme pueden tomar dichos medicamentos con seguridad razonable. Otra alternativa para algunas pacientes es el uso del implante

anticonceptivo Norplant. En cualquier caso, el embarazo o el aborto en pacientes con enfermedad falciforme entrañan un riesgo elevado.⁵⁸

Los peligros del embarazo en la enfermedad falciforme incluyen complicaciones pulmonares, mayor incidencia de infecciones de vías urinarias, hematuria, preeclampsia y muerte materna. Al parecer, la hipoxia pélvica y la sobrecarga vascular asociadas con el embarazo causan una mayor transformación falciforme, con sus complicaciones. Las oclusiones vasculares en la placenta pueden causar muerte fetal y bajo peso al nacer.

Los clínicos experimentados tienen diferentes conceptos sobre la atención de la paciente embarazada con enfermedad falciforme. Algunos recomiendan solamente cuidado conservador meticuloso, mientras que otros indican transfusiones profilácticas. Un estudio controlado ha indicado que no existen ventajas con el uso de transfusiones profilácticas.⁵⁸

Es posible que las parejas con enfermedad o rasgo falciforme quieran tener hijos a pesar de los riesgos fetales y maternos asociados. En Estados Unidos se presentan alrededor de 4,000 a 5,000 embarazos de este tipo al año.⁵⁹ La muestra de vellosidades coriónicas (que proporciona ADN para análisis en el primer trimestre del embarazo), las técnicas de amplificación del ADN y las sondas que identifican el cambio específico de nucleótido en la anemia de células falciformes pueden proporcionar un diagnóstico prenatal relativamente seguro y muy confiable.⁵⁹

VARIANTES DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME

Rasgo falciforme

Por lo general los pacientes con el rasgo falciforme no presentan manifestaciones clínicas y llevan vidas normales y saludables. Se llegan a presentar algunas complicaciones: hipostenuria y hematuria renal, bacteriuria y pielonefritis durante el embarazo. Ocurre infarto esplénico cuando existe hipoxia y en altitudes elevadas, en especial en personas con anemia de células falciformes que no son de raza negra. También se ha identificado que el rasgo falciforme constituye un factor de riesgo para muerte súbita durante el entrenamiento militar básico,⁶⁰ y la muerte ocurre por paro cardíaco inexplicable, golpe de calor, estrés por calor o rabdomiolisis. La mayor edad se ha correlacionado con mayor riesgo de muerte súbita. Sin embargo, estos eventos han ocurrido en condiciones muy extremas: actividad física muy extenuante en personas sin entrenamiento y en ocasiones en altitudes elevadas o con clima de calor extremo. Por lo general las personas con rasgo falciforme que están habituadas a realizar actividad física no tienen mayor riesgo de muerte súbita. Por ejemplo, entre los jugadores afroamericanos de fútbol, los que tienen rasgo falciforme no tienen mayor riesgo de muerte súbita que otros jugadores.⁶¹ Las alternativas de tratamiento para la hematuria renal incluyen la administración de diuréticos, bicarbonato parenteral, transfusiones o ácido épsilon-aminocaproico.

Talasemia beta-falciforme

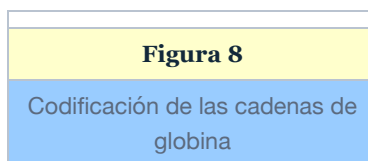
Cuando se combina el rasgo falciforme con un defecto en el gen de la talasemia beta se produce una enfermedad muy similar a la anemia de células falciformes. El gen de la talasemia beta reduce la velocidad de síntesis de la cadena β^a , lo que da como resultado que predominen las cadenas de β^s en pacientes con el rasgo falciforme. Los eritrocitos de los pacientes contienen cantidades variables de HbS, HbA, HbA₂ y HbF. Cuando sólo existe una pequeña cantidad de hemoglobina A la enfermedad es tan grave como la anemia de células falciformes, pero en

las variedades en las que la HbA constituye el 25 por ciento o más de la hemoglobina total y se produce menos HbS la enfermedad es leve. El diagnóstico se confirma si existe un nivel elevado de hemoglobina A₂ en la electroforesis de hemoglobina, una historia familiar con el antecedente de talasemia y el gen falciforme. El tratamiento para la talasemia beta-falciforme es el mismo que se indica para la anemia de células falciformes.⁶²

Enfermedad falciforme con hemoglobina C

En la enfermedad falciforme con hemoglobina C (HbSC) se forman cantidades casi iguales de hemoglobina S y C. Del 1 al 2 por ciento de la hemoglobina es HbF y también hay pequeñas cantidades de HbA₂, pero no hay HbA. Los eritrocitos son microcíticos y la CMHC es alta, lo que facilita la cristalización y agregación de la HbC.⁶³

Del 30 a 50 por ciento de los pacientes con este trastorno no están anémicos y sólo tienen reticulocitosis moderada. Los pacientes pueden no ser identificados hasta que el trastorno se manifiesta en forma de una crisis vaso oclusiva durante una cirugía, embarazo o urgencia médica.⁶³ También ocurren esplenomegalia, retinopatía proliferativa y necrosis aséptica de los huesos largos. El frotis periférico [ver figura 8] contiene células falciformes irreversibles además de células en diana, estomatocitos y eritrocitos con depósitos eccéntricos de hemoglobina, que probablemente representen agregados o cristales de hemoglobina C. El diagnóstico se confirma por electroforesis de hemoglobina.⁶³ El tratamiento es el mismo que se indica en la anemia de células falciformes. Se administró hidroxurea, 1,000 mg/día a seis pacientes con enfermedad de HbSC y presentaron aumento en el VCM, reducción en los llamados reticulocitos de estrés, incremento en la hemoglobina y quizá reducción en la densidad celular. Aunque no es definitivo, este pequeño estudio sugiere que la hidroxurea es benéfica para los pacientes con enfermedad HbSC.⁶⁴ La expectativa de vida es casi 20 años mayor que para los pacientes con enfermedad por HbSS.⁴⁹



OTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

Enfermedad por hemoglobina C

La molécula de hemoglobina C es $\alpha\alpha_2\beta_2^{6\text{glu-lis}}$, y la mutación del gen pareció originarse en un solo sitio en África Occidental, dentro de Burkina Faso.⁶³ La presencia de esta hemoglobina casi no produce enfermedad en el estado heterocigoto, pero causa hemólisis moderada compensada y esplenomegalia palpable en el estado homocigoto.

La insolubilidad relativa de la hemoglobina C es responsable de los cambios patológicos que se asocian con su presencia. Es probable que la hemoglobina C interactúe con el cotransportador K^+-Cl^- para mantenerlo activo, en condiciones normales este cotransportador se inactiva en los eritrocitos después del periodo de reticulocito. Como consecuencia se presenta pérdida de K^+ , deshidratación celular con CMHC elevada y después agregación y cristalización de la hemoglobina C poco soluble.⁶³ La insolubilidad relativa de la hemoglobina C causa rigidez de

los eritrocitos, fragmentación y pérdida del material de la membrana; estos procesos producen los microesferocitos que se observan en el frotis de sangre periférica [ver figura 4].

Las células en diana, un dato morfológico importante, forman cerca del 80 por ciento de los eritrocitos. Se encuentran cristales de hemoglobina C en el estado de oxihemoglobina, que se disuelven cuanto los eritrocitos se desoxigenan. Esta propiedad parece explicar la ausencia de episodios vasculares oclusivos en pacientes con enfermedad por hemoglobina C.

El diagnóstico de enfermedad por hemoglobina C se basa en los datos del frotis de sangre periférica y en la ausencia de datos de deficiencia de hierro o talasemia, y se confirma por medio de electroforesis de hemoglobina. No se requiere tratamiento.

Enfermedad por hemoglobina E En la enfermedad por hemoglobina E la lisina es sustituida por ácido glutámico en la posición 26 de la cadena de la beta-globina. El rasgo de hemoglobina E se encuentra principalmente en el sureste de Asia. Se le ha prestado atención clínica en los Estados Unidos por la llegada de inmigrantes de esta región, en los que la incidencia del rasgo es de alrededor del 10 por ciento.

La hemoglobina E es inestable al oxidarse porque ocurre una mutación en el sitio de contacto $\alpha_1\beta_1$. El menor contenido de β^E es resultado de una menor producción de ARN mensajero (ARNm) β^E y de producción de ARNm β^E inestable.

Los pacientes heterocigotos para la hemoglobina E tienen valores de hemoglobina normales, microcitosis y no sufren esplenomegalia. La electroforesis revela que el 70 por ciento de la hemoglobina es HbA, el 25 por ciento HbE y el resto es HbA₂ o HbF. En la electroforesis la HbE corre junto con la HbA₂, y los laboratorios sin experiencia pueden reportarla como HbA₂. La clave consiste en que la HbA₂ nunca es más del 8 por ciento. Un reporte de laboratorio de concentración de HbA₂ de 25 por ciento obliga a revisar los datos.

Los pacientes homocigotos para la HbE tienen anemia leve, con concentraciones de hemoglobina de alrededor de 12 a 13 g/dl, VCM bajo y eritrocitosis sin reticulocitosis, mostrando microcitos y células en diana. La electroforesis muestra solo HbE. No ocurre hemólisis crónica. Deben evitarse los medicamentos oxidantes, como la dapsona, tanto en heterocigotos como en homocigotos.

Ocurre un problema clínico grave cuando un paciente es heterocigoto doble para la HbE y para el rasgo de talasemia beta, porque la combinación produce el cuadro clínico de talasemia beta intermedia, con anemia severa, esplenomegalia y en ocasiones necesidad de transfusión de sangre e incluso médula ósea.⁶⁵

Hemoglobinopatías inestables

Muchas variedades individuales constituyen las hemoglobinopatías inestables. La inestabilidad de la hemoglobina se origina de las sustituciones de aminoácidos que privan a la molécula de su grupo hem, alteran el sitio receptor del hem, debilitan la unión entre cadenas alfa y beta, o debilitan la estructura de la subunidad. El resultado es la ruptura y precipitación de la hemoglobina, en particular cuando se somete a un fenómeno oxidante. La hemoglobina precipitada forma cuerpos de Heinz, que se observan incluso en personas heterocigotas para la variante de hemoglobina inestable. Debido al efecto dañino de los cuerpos de Heinz sobre el

eritrocito y su membrana, ocurre hemólisis importante incluso en el estado heterocigoto.

La presencia de hemólisis no esferocítica parcialmente compensada sugiere el diagnóstico de una hemoglobinopatía inestable. Se observan cuerpos de Heinz en los eritrocitos de pacientes que han sido sometidos a esplenectomía. Los eritrocitos de pacientes que no han sido esplenectomizados presentan cuerpos de Heinz al ser incubados con tinción azul brillante de cresilo. El diagnóstico diferencial de una hemoglobinopatía debe hacerse con la deficiencia de G6PD; por lo general puede descartarse este trastorno por medio de una prueba directa para buscar esta enzima.

El tratamiento incluye evitar el uso de medicamentos oxidantes. Se puede considerar la esplenectomía cuando la hemólisis es severa y no se compensa en forma adecuada.

Hemoglobina con afinidad anormal para el oxígeno

Se debe considerar la posibilidad de que exista una hemoglobina con mayor afinidad para el oxígeno en el diagnóstico diferencial de la eritrocitosis inexplicable, particularmente si hay asociación familiar. La electroforesis de hemoglobina puede demostrar el trastorno, pero en los casos sospechosos se prefiere tener como base para el diagnóstico la curva de disociación de la oxihemoglobina. La hemoglobina Chesapeake y la hemoglobina Rainier son ejemplos de tipos de hemoglobina con afinidad aumentada.

Los casos raros de hemoglobina con afinidad disminuida para el oxígeno, como la hemoglobina Kansas, representan mutaciones. Los pacientes con hemoglobinopatía con afinidad disminuida para el oxígeno pueden presentar cianosis debido a una mayor liberación del oxígeno.

Metahemoglobinemia

La metahemoglobina es un producto de oxidación de la hemoglobina cuya molécula de hierro está en forma férrica; de esta manera, la molécula no puede fijar oxígeno en forma reversible. En condiciones normales el 1 por ciento de la hemoglobina se encuentra en estado férrico, y entre el 0.5 y el 3 por ciento de la desoxihemoglobina se oxida en forma espontánea a metahemoglobina cada día. El poder reductor normal de los eritrocitos [ver tabla 1] mantiene el balance oxidación-reducción. El sistema enzimático que reduce el 95 por ciento de la metahemoglobina a hemoglobina incluye dos proteínas, la NADH-citocromo b₅ reductasa y la citocromo b₅, y también requiere de NADH. (El NADH es generado por la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa [ver figura 5].) Como el nombre lo indica, la NADH-citocromo b₅ reductasa, una enzima que contiene flavina, usa NADH para reducir a la citocromo b₅. La citocromo b₅ reducida reduce a la metahemoglobina.^{66,67} Se han descrito mutaciones nuevas en el gen afectado.⁶⁸

En la forma enzimopénica hereditaria de metahemoglobinemia, los pacientes son homocigotos o heterocigotos dobles para la deficiencia de NADH-citocromo b₅ reductasa. Estos enfermos tienen apariencia azul incluso cuando solo el 10 por ciento de su hemoglobina es metahemoglobina, pero no están enfermos y toleran con facilidad concentraciones de metahemoglobina hasta de 25 por ciento o más. Por el contrario, la presencia de alrededor de 5 g/dl o hemoglobina desoxigenada reducida causa cianosis. Los pacientes con esta forma de metahemoglobinemia no sufren hemólisis ni requieren tratamiento. La determinación de NADH-citocromo b₅

reductasa, realizada en un laboratorio especial, puede establecer el diagnóstico. Si se desea puede usarse azul de metileno, en dosis de 100 a 300 mg/día por vía oral, aunque causa molestias urinarias.⁶⁶ El azul de metileno transfiere electrones del NADPH a la metahemoglobina.

La otra forma hereditaria de metahemoglobinemia es causada por la hemoglobina M, de la que existen cuatro variantes poco frecuentes. Cada variante contiene una sustitución de aminoácido en el sitio receptor del hem, que permite que se formen enlaces estables entre el hierro hem y la cadena lateral de aminoácidos. Estas uniones mantienen a la hemoglobina en la forma Fe^{3+} , incapaz de unir oxígeno e inaccesible a las enzimas reductoras. El trastorno se observa solo en los heterocigotos, en los que el 30 por ciento de la hemoglobina es anormal según la electroforesis. Se observa cianosis al nacimiento. La hemólisis es mínima y no se requiere tratamiento.

TALASEMIAS

Las talasemias tienen distribución mundial, y en muchas regiones estos trastornos son responsables de perturbaciones médicas, sociales y económicas importantes. La distribución mundial de las talasemias se superpone en forma estrecha con la distribución del paludismo, lo que indica que las formas heterocigotas de talasemia proporcionan protección contra esta enfermedad.⁶⁹ Las técnicas de biología molecular han ayudado a dilucidar la fisiopatología de estos síndromes.⁶⁹ En la actualidad, la mejor comprensión de la base molecular de estos trastornos ha permitido que los investigadores realicen diagnósticos prenatales fidedignos. Usando estos datos, los padres pueden tomar decisiones razonables e informadas con respecto al resultado de embarazos en los cuales el feto se encuentre severamente afectado.

Fisiopatología

En un individuo normal, la síntesis de cadenas alfa y beta está meticulosamente coordinada para la producción de la HbA del adulto ($\alpha_2\beta_2$). En comparación, los pacientes con talasemia suelen presentar alteraciones en la síntesis de cadenas normales de globina. No obstante, en ocasiones pueden presentarse síndromes parecidos a la talasemia como resultado de la producción disminuida de una cadena estructuralmente anormal.⁷⁰ Debido a que una de las cadenas de globina existe en cantidad reducida, la cadena excedente se acumula en la célula precursora eritroide en desarrollo y se produce toxicidad. En consecuencia, las células eritroides mueren en la médula ósea, dando origen a una forma clásica de eritropoyesis ineficaz.

Las talasemias beta se caracterizan por menor producción de cadenas de globina beta, con acúmulo y agregación de cadenas alfa no pareadas. Estos agregados de cadenas alfa se precipitan, causando disminución de la síntesis de ATP, pérdida de potasio, disminución del ácido siálico superficial, y otras anomalías de la superficie, incluyendo anticuerpos IgG dirigidos contra los residuos de galactosa, que pueden ser detectados por los macrófagos. Los eritrocitos afectados tienen forma anormal y son relativamente rígidos. La barrera de la membrana para el Ca^{2+} se rompe, lo que permite la entrada de este ión. Se encuentran acúmulos anormales de globina, quizá agregados de cadenas alfa, unidos al citoesqueleto de la membrana. Es posible que éstos sean responsables de la apoptosis observada en los precursores eritroides de la médula y de la mayor rigidez e inestabilidad de la membrana que se observa en los eritrocitos en sangre periférica. Estos agregados de globina alfa mantienen funcionando el cotransporte K^+-Cl^- , lo que provoca la deshidratación variable que se observa en las formas severas de talasemia beta.⁷¹ Las alteraciones destructivas de la membrana pueden ser causadas en parte por oxidación local desencadenada por el acúmulo de hemicromos en la membrana, como en la enfermedad

de células falciformes. La reducción global en la síntesis de hemoglobina por la célula es responsable de la hipocromía y de la formación de células en diana.

Los pacientes con talasemia alfa muestran acúmulos en exceso de cadena beta que, si están presentes en cantidades suficientes, forman tetrámeros β_4 (HbH) [ver figura 8]. Dichos tetrámeros tienen una elevada afinidad por el oxígeno y son inestables, por lo que se agregan en situaciones de oxidación, como en las infecciones. Los acúmulos de globina beta se fijan también al esqueleto de la membrana eritrocitaria, pero producen lesiones diferentes que los agregados de globina alfa. En las talasemias alfa severas la eritropoyesis ineficaz es menor y la destrucción periférica de eritrocitos más intensa. Los eritrocitos en la talasemia alfa son rígidos, pero a diferencia de la talasemia beta grave, las membranas en la talasemia alfa severa son más estables de lo normal. También, a diferencia de la talasemia beta, los eritrocitos de la talasemia alfa están hidratados en exceso.⁷¹

Tanto las talasemias alfa como las beta se caracterizan por presentar grados variables de anemia. Esta variación se atribuye a grados diversos de eritropoyesis ineficaz y a la destrucción prematura de los eritrocitos circulantes. Cuando la anemia es grave la hipoxemia asociada induce una notable eritropoyesis compensadora que causa expansión de la cavidad medular, osteopenia y crecimiento de los órganos reticuloendoteliales; se pueden originar tumores en los sitios de actividad eritropoyética extramedular. La destrucción de eritroblastos y eritrocitos predispone a colelitiasis e ictericia obstructiva. Los pacientes con formas más graves de talasemia necesitan ser transfundidos con regularidad, lo que puede ocasionar finalmente sobrecarga de hierro y complicaciones tales como cardiopatía, hepatopatía y endocrinopatía.

Genética molecular

Los defectos que causan un desequilibrio en la síntesis de cadenas incluyen delección de genes, anormalidades en la transcripción y en la traducción, e inestabilidad del ARNm que dirige la síntesis de globina, o de la globina misma. Los genes que controlan la síntesis de las cadenas alfa y no alfa de la hemoglobina se localizan en los cromosomas 11 y 16 [ver figura 8]. Durante la vida fetal y adulta no existen sustitutos para la cadena alfa de la hemoglobina, lo que tiene implicaciones clínicas importantes. En comparación, las cadenas delta y las gama suplementan la cadena beta normal en la vida adulta, y las cadenas gama (de las cuales hay dos variedades, que difieren solamente en un aminoácido) pueden servir como globina no alfa en la vida fetal y neonatal.⁷³

Talasemia beta clínica

La síntesis deficiente de globina beta, característica de la talasemia beta, causa acúmulo de las cadenas alfa no complementarias. Esta disminución en la síntesis de cadenas beta puede ser consecuencia de un procedimiento nuclear anormal de transcripción de ARNm, de terminación prematura de la traducción, o de delección genética. Un adelanto de importancia diagnóstica en la talasemia beta es el aumento compensatorio parcial de las cadenas delta y gama que produce aumento en los niveles de HbA₂ (alfa₂delta₂) o HbF (alfa₂gama₂), respectivamente [ver figura 8]. Las variedades de talasemia beta producen tres síndromes clínicos: talasemia mayor beta, talasemia menor beta y talasemia intermedia.

Talasemia mayor beta (anemia de Cooley) La talasemia mayor beta se caracteriza por anemia severa que aparece en el primer año de vida. Se asocia con ictericia, hepatoesplenomegalia, expansión de la médula eritroide

con cambios corporales secundarios incluyendo retraso en el crecimiento, y aumento en la susceptibilidad a las infecciones. La anemia es tan severa que se necesitan transfusiones en forma crónica. Estas ocasionan sobrecarga de hierro que, si no se trata, causa la muerte en la adolescencia por hemocromatosis cardiaca.

El diagnóstico no debe representar un problema; ninguna otra enfermedad se asemeja mucho a la anemia de Cooley. El frotis de sangre periférica muestra eritrocitos nucleados, eritrocitos hipocrómicos distorsionados y puntillero basófilo, que representa acúmulos de ARN ribosomal [*ver figura 7*]. Las tinciones supravitales muestran acúmulos de cadenas alfa excedentes no complementarias.

La talasemia mayor beta es una enfermedad que se trasmite como una condición homocigota o heterocigota doble; ambos padres de un individuo afectado son portadores del rasgo de la talasemia. En la talasemia β^0 , la variedad más grave, no se sintetizan cadenas beta, y solo se encuentra HbF y HbA₂. La talasemia β^+ es menos severa, se caracteriza por cantidades pequeñas de cadenas beta y de HbA, además de HbF y HbA₂. La talasemia delta beta es aún más moderada, y es ocasionada por la delección de los genes que codifican la globina delta y beta. Esta mutación inhibe la producción de HbA₂ y HbA, permitiendo solamente la síntesis de hemoglobina fetal.

El tratamiento consiste en transfusiones repetidas con el objeto de mantener la concentración de hemoglobina alrededor de 12 g/dl, evitando de esta manera complicaciones como insuficiencia cardiaca congestiva, sobrecarga de líquidos y deformidades esqueléticas. Por lo general se requiere esplenectomía para aumentar la supervivencia de los eritrocitos del paciente y de los transfundidos.⁷⁴ Está indicada la vacunación con vacuna neumocócica por el riesgo de sepsis por neumococo después de la esplenectomía. La sobrecarga de hierro debe tratarse por medio de la administración de infusiones subcutáneas de desferroxamina, un agente quelante, antes de que ocurra exceso de hierro. La desferroxamina subcutánea, en dosis de 50 mg/kg/día puede lograr eliminación de 50 a 200 mg de hierro/día, pero solo si se infunde en forma continua durante 8 a 12 horas.⁷⁵ Este tratamiento no solo evita la disfunción ventricular izquierda, sino que revierte las alteraciones ya establecidas.⁷⁶ Los efectos benéficos de la quelación de hierro han mejorado el pronóstico de las personas con anemia de Cooley:⁷⁶ ya no es inevitable que los pacientes mueran en la segunda década de la vida por arritmias e insuficiencia ventricular izquierda. Con el tratamiento actual con desferroxamina, el 61 por ciento de los pacientes nacidos antes de 1976 no han tenido enfermedad cardiovascular. Los pacientes que cumplen el esquema de tratamiento, en los que el valor de ferritina casi siempre es menor de 2,500 ng/ml tienen una tasa de supervivencia de 91 por ciento después de 15 años.⁷⁷ Se ha probado un quelante oral de hierro, el deferiprone, comparando con la desferroxamina parenteral, pero no ha demostrado un control adecuado de la carga de hierro al medir los niveles de hierro hepático pre y postratamiento.⁷⁸ Sin embargo, se recomienda que no se descarte su uso hasta contar con más datos.⁷⁹

Se ha realizado trasplante de médula ósea usando hermanos HLA compatibles. Más de 600 pacientes han sido sometidos a este tipo de procedimiento con donadores normales o que tenían rasgo de talasemia beta.⁸⁰ Algunos pacientes con hemoglobina E-talasemia beta tienen un fenotipo tan severo como el de la talasemia mayor beta y requieren el mismo tratamiento, incluyendo trasplante alogénico de médula ósea.⁶⁵ La experiencia con el trasplante de células tronco de cordón umbilical es más limitado.⁸¹ Dependiendo de la condición del paciente en el momento del trasplante, la tasa de mortalidad relacionada al mismo fue de 5 a 19 por ciento, con una tasa de curación de 54 a 90 por ciento.⁸² Otros enfoques para el tratamiento de la talasemia beta severa están aún en fase experimental.^{54,55,83,84}

Talasemia beta menor (rasgo de talasemia beta) Por lo común, los pacientes con talasemia menor son heterocigotos para una mutación beta globina, y pueden o no presentar anemia leve. El frotis de sangre periférica muestra hipocromía notable y microcitos con puntilleo basófilo. En ocasiones se encuentra esplenomegalia.

El nivel de HbA₂ se eleva por arriba del 5 por ciento en 90 por ciento de los pacientes y el nivel de HbF se eleva por arriba del 2 por ciento en el 50 por ciento de los casos. Este aumento en la hemoglobina fetal ocurre en proporciones variables en los eritrocitos (distribución heterocelular), como lo muestra la tinción de Kleihauer Betke. Los pacientes con niveles más elevados de HbF tienen anemia menos grave. Los heterocigotos para la talasemia delta beta producen cantidades aumentadas de HbF con cantidades normales de HbA₂.

Se debe descartar la anemia por deficiencia de hierro en el diagnóstico diferencial del rasgo de la talasemia beta. Por lo general es fácil distinguir los dos trastornos. Ambas enfermedades se asocian con hipocromia y microcitosis, pero la deficiencia de hierro produce hipoproliferación de eritrocitos, mientras que la talasemia menor causa sólo una reducción mínima en su número. Con un nivel de hemoglobina de 9 g/dl, los pacientes con deficiencia de hierro tienen una cifra de eritrocitos cercana a 3 millones/ μ l, mientras que los pacientes con el rasgo de talasemia tienen cifras de eritrocitos de alrededor de 5 millones / μ l. La cifra de eritrocitos, relativamente normal en la talasemia, se utiliza como base para todas las fórmulas que usan índices para distinguir el rasgo de talasemia de la deficiencia de hierro. Si persisten dudas acerca del diagnóstico pueden usarse las mediciones del hierro sérico y de la capacidad de fijación de hierro o del nivel sérico de ferritina con el fin de distinguir estos trastornos. Sin embargo, es importante recordar que un paciente con el rasgo de talasemia también puede tener deficiencia de hierro como consecuencia de hemorragias vaginales, gastrointestinales o ambas.

Talasemia intermedia Como el término lo implica, la talasemia intermedia se caracteriza por manifestaciones clínicas de severidad moderada. Los pacientes con este síndrome tienen anemia importante, con niveles de hemoglobina tan disminuidos como de 6-7 g/dl, y muestran grados variables de hepatoesplenomegalia, pero es usual que no requieran de transfusiones en forma regular. No obstante, durante las infecciones u otras agresiones eritropoyéticas pueden necesitarse transfusiones en forma temporal.

Variedades parecidas a la talasemia beta La hemoglobinopatía asociada con la hemoglobina Lepore representa otra variedad de talasemia beta. Los pacientes que son homocigotos para este trastorno presentan anemia de Cooley o talasemia intermedia, y sus eritrocitos contienen sólo hemoglobina Lepore y HbF.⁷⁰

Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal Los eritrocitos de pacientes que son heterocigotos para la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF) contienen alrededor del 50 por ciento de HbF, mientras que los homocigotos tienen el 100 por ciento de dicha hemoglobina. Hasta hace poco tiempo se suponía que los pacientes con PHHF se encontraban en buenas condiciones de salud y que presentaban anemia mínima o no tenían. Sin embargo, desde entonces se han descrito algunas variedades clínicas de la PHHF en las que hay anemia notable.

Talasemia alfa

Dos diferencias principales sirven para distinguir los genes de globina alfa y beta. Primero, no hay sustitutos fetales, neonatales o adultos para los genes alfa, y segundo, sólo hay dos genes de globina beta, pero cuatro de globina alfa, dos en cada cromosoma 16 [ver figura 8]. El genotipo de la globina alfa normal se designa con aa/

aa. Los pacientes portadores de la variedad talasemia alfa 1 muestran una delección de dos genes de la cadena alfa del mismo cromosoma y por lo tanto, tienen el haplotipo--/ o alfa⁰. Esta delección es común entre pacientes asiáticos. Los pacientes que tienen la variedad de talasemia alfa 2 han perdido un gen alfa en un cromosoma, y muestran el haplotipo -a / o alfa⁺. Aunque esta mutación es particularmente frecuente en negros, también se observa en poblaciones asiáticas y mediterráneas. Se han reconocido cinco síndromes clínicamente distintos: la hemoglobina Barts, o hidropesía fetal (--/--), la enfermedad por hemoglobina H (--/-a), la talasemia alfa 1 heterocigota (--/aa), la talasemia alfa 2 homocigota (-a /-a), y el síndrome del portador silencioso (-a / aa).

Hemoglobina de Barts Los niños con el síndrome de hemoglobina Barts son homocigotos para la talasemia alfa 1 (--/--), por lo que no producen cadenas alfa. Las cadenas gamma no pareadas producen tetrámeros γ_4 (hemoglobina de Barts). Todos los niños con esta enfermedad nacen hidrópicos. Es común que los padres sean heterocigotos para la talasemia alfa 1 (--/aa).

Enfermedad por hemoglobina H El cuadro clínico de la enfermedad debida a hemoglobina H es el de una anemia hemolítica leve que se presenta en pacientes de origen asiático, del Medio Oriente o del Mediterráneo. Por lo general puede detectarse HbH que se precipita, al teñir con azul brillante de cresilo, en los eritrocitos recién extraídos del paciente. Los mecanismos moleculares que originan la enfermedad por hemoglobina H son heterogéneos. Algunos pacientes tienen un genotipo que sugiere la delección de tres genes alfa, como sería el caso si el paciente fuera doblemente heterocigoto para la talasemia alfa 1 (--/) y talasemia alfa 2 (-a/), dando un genotipo

--/-a. La esplenomegalia es común. Los pacientes no suelen requerir de transfusiones regulares, pero puede necesitarse apoyo temporal cuando sufren infecciones u otros eventos oxidativos estresantes que causen precipitación de la HbH inestable y mayor hemólisis.

Talasemia alfa heterocigota La talasemia alfa 1 heterocigota (--/aa), genotipo común entre asiáticos, se caracteriza por anemia leve o ausente y la presencia en el frotis de sangre periférica de eritrocitos notablemente hipocrómicos y microcíticos. Los pacientes homocigotos para la talasemia alfa 2 (-a/-a), un genotipo frecuente en la raza negra, no tienen dos genes alfa, y las manifestaciones clínicas de este genotipo recuerdan a las de los pacientes heterocigotos para la talasemia alfa 1. El estado heterocigoto de la talasemia alfa 2 (-a/aa) no se manifiesta clínicamente y por ese motivo representa el síndrome del portador silencioso.

Síndrome parecido a la talasemia alfa La hemoglobina *Constant Spring* (hemoglobina CS) es una hemoglobina estructuralmente anormal común en algunas poblaciones asiáticas. El gen de la globina alfa contiene una mutación en el codón de terminación que da como resultado la síntesis de una globina alfa que contiene 31 aminoácidos adicionales. Los pacientes heterocigotos con este defecto tienen un cuadro clínico similar al de los pacientes homocigotos para la talasemia alfa 2. Los pacientes homocigotos para la hemoglobina CS tienden a presentar manifestaciones clínicas un poco más graves que los pacientes heterocigotos para la talasemia alfa 1.

Diagnóstico

Las mediciones de HbF y HbA₂ que ayudan en el diagnóstico de las talasemias beta están fácilmente disponibles en los laboratorios clínicos. En comparación, las pruebas necesarias para diagnosticar las talasemias alfa son

bastante sofisticadas y se llevan a cabo en instituciones destinadas a la investigación de las talasemias. Los elementos diagnósticos utilizados en los pacientes en los cuales se sospecha talasemia alfa incluyen historia clínica, evaluación del frotis de sangre, cálculo de índices, tinción con azul brillante de cresilo y estudios familiares. En la práctica el rasgo de la talasemia alfa se diagnostica basándose en el hallazgo de microcitosis en los pacientes sin deficiencia de hierro que tienen niveles normales de HbA₂ y HbF.

El diagnóstico de talasemia alfa o beta debe sospecharse cuando se asocia un VCM menor de 75 fl con una cuenta de eritrocitos mayor de 5 millones de células/ μ l. Un paciente con estos dos datos tiene una posibilidad de 85 por ciento de tener un síndrome de talasemia.⁸⁵ En un estudio, el diagnóstico de talasemia no se consideró como opción en alrededor de la mitad de los pacientes con la enfermedad.

Consejo genético y diagnóstico prenatal

Los padres que han tenido un mortinato hidrópico o un niño con anemia de Cooley se niegan, y con justificación, a repetir la experiencia. Los adultos que han crecido en familias con talasemias y que se sabe que son heterocigotos para talasemia, están con frecuencia ansiosos de recibir consejo genético cuando inician sus propias familias. El consejo genético incluye el estudio de los futuros padres con base en exámenes diagnósticos rutinarios y estudios familiares. Además, los adelantos en la genética molecular, como el análisis de endonucleasas de restricción, permiten hacer diagnósticos prenatales precisos en el caso de las talasemias. Durante el primer trimestre, la muestra de vellosidades coriónicas combinada con el uso de marcadores de polimorfismo de ADN y sondas sintéticas de oligonucleótidos, puede proporcionar el diagnóstico definitivo en alrededor del 80 por ciento de los casos de talasemia beta.^{86,87}

Defectos extracorpóreales

Los eritrocitos pueden dañarse por traumatismos, anticuerpos, fármacos y toxinas. Debe pensarse en un defecto extracorpóreo siempre que se presente hemólisis en los pacientes que tienen una historia personal o familiar negativa de anemia.

LESION MECANICA: HEMOLISIS MICROANGIOPATICA

La hemólisis microangiopática se caracteriza por la presencia de eritrocitos atípicos y fragmentados en un frotis de sangre periférica (v.gr., esquistocitos o células en casco), y por signos de hemólisis intra y extravascular.

Fisiopatología

El eritrocito normal puede soportar grados moderados de deformación y torcedura, pero se desintegra cuando se somete a fuerzas excesivas de estiramiento o cizallamiento. Se ha observado que ocurren tensiones de esta magnitud en las turbulencias producidas por válvulas aórticas deformes, por fístulas arteriovenosas, por comunicaciones interventriculares, o por las prótesis valvulares antiguas.

Se cree que ocurre coagulación intravascular localizada, en la cual bandas de fibrina cruzan la luz arteriolar, en las arteriolas que irrigan tejidos inflamados o neoplásicos. El estudio de modelos in vitro muestra que dichas bandas de fibrina desprenden fragmentos de los eritrocitos, cuyas membranas se sellan rápidamente. Sin

embargo, parte del contenido del eritrocito se fuga, produciendo grados variables de hemólisis intravascular. Los eritrocitos alterados son retirados por el sistema reticuloendotelial.

Diagnóstico

La hemólisis, junto con los hallazgos típicos en el frotis de sangre, indican el diagnóstico [ver figura 7]. Si la angiopatía es extensa puede ocurrir trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Las causas incluyen turbulencias hemodinámicas, vasculitis, hemangiomas gigantes, púrpura trombocitopénica, cáncer metastásico,⁸⁹ ciertas infecciones (en especial meningococemia y enfermedades por rickettsias, incluyendo infecciones por hantavirus), síndrome urémico-hemolítico, coagulación intravascular diseminada, fármacos (cocaína, ciclosporina, mitomicina y tacrolimus [FK506]), e incluso catéteres subclavios.^{89,90}

Tratamiento

La atención primaria se debe enfocar hacia la enfermedad principal. Los pacientes pueden desarrollar deficiencia de hierro y requerir tratamiento. Los suplementos en caso de reservas disminuidas de folato pueden estimular la eritropoyesis. En raras ocasiones la anemia causada por una válvula aórtica protésica vieja es lo suficientemente grave para requerir remplazo valvular. La plasmaféresis constituye un tratamiento eficaz para la púrpura trombocitopénica trombótica.

Hemoglobinuria por la marcha La hemoglobinuria por la marcha, trastorno parecido a la hemólisis microangiopática, ocurre por lo común en personas jóvenes después de correr o de tocar bongos durante tiempo prolongado. Se piensa que el trauma severo y repetitivo a los pies y manos destruye los eritrocitos que circulan en los vasos de plantas y palmas. El paciente presenta orina de color rojo que se aclara en 1 día o menos después de la actividad. El diagnóstico se confirma al demostrar hemoglobinemia y hemoglobinuria pasajeras sin anemia, alteraciones en el frotis de sangre, ni reticulocitosis. El uso de zapatos con plantilla y el evitar las superficies pavimentadas puede evitar recurrencias en personas que deciden seguir corriendo.

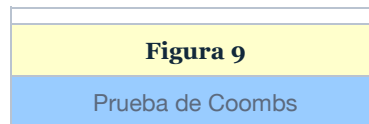
HEMOLISIS INMUNE

Un ejemplo clásico de hemólisis inmune (pero no autoinmune) es la incompatibilidad materno fetal en el locus Rh D, en la que la madre D negativa, después de estar en contacto con eritrocitos D positivos, puede producir un anticuerpo IgG anti-D; el anticuerpo cruza la barrera placentaria y ataca y destruye los eritrocitos fetales. El feto presenta ictericia y eritrocitos esferocíticos.

Los eritrocitos fetales, ahora cubiertos con el anticuerpo IgG anti-D, se fijan a los macrófagos y monocitos fetales que contienen receptores para la porción Fc de estas moléculas de IgG. La digestión macrofágica de porciones de la membrana del eritrocito causa pérdida de áreas importantes de la superficie. Los esferocitos rígidos retornan a la circulación y son atrapados por el sistema reticuloendotelial fetal, en especial en el bazo. El anticuerpo IgG es más activo a 37°C, por lo común no puede activar en forma extensa la vía del complemento y no puede aglutinar eritrocitos atacados que están suspendidos en solución salina.

La prueba de antiglobulina directa de Coombs [ver figura 9a]. se utiliza clínicamente para detectar IgG que está cubriendo eritrocitos. Esta prueba es negativa en la madre, cuyos eritrocitos carecen de antígeno D y por lo tanto

no están cubiertos por anticuerpo anti-D. La prueba de Coombs indirecta [ver figura 9b], que detecta la presencia de anticuerpos libres en el suero, es positiva en la madre porque tiene anticuerpos anti-D en su suero. En comparación, el feto tiene una prueba de Coombs directa fuertemente positiva, porque sus eritrocitos (con antígenos D) están cubiertos con anticuerpo anti-D materno. La prueba de Coombs indirecta del feto puede ser positiva o negativa, dependiendo de la cantidad de anticuerpos anti-D transferidos por la madre, de la avidéz del anti-D por los eritrocitos D positivos fetales, y de la disponibilidad de sitios D en los eritrocitos fetales.



Estos anticuerpos se describen como calientes (porque tienen actividad máxima a 37 °C, por lo general IgG1 o IgG3) o fríos (con actividad máxima a 5 °C, por lo general IgM). Los anticuerpos también se han clasificado como completos (i.e., capaces de aglutinar eritrocitos suspendidos en solución salina) e incompletos (i.e., incapaces de hacerlo) y su detección requiere de técnicas como la prueba de antiglobulina directa de Coombs [ver figura 9a] o del tratamiento enzimático de los eritrocitos.⁹¹ Los autoanticuerpos calientes suelen ser incompletos, mientras que las aglutininas frías, por lo general IgM, suelen ser completas.⁹²

Anemia hemolítica autoinmune

La anemia hemolítica autoinmune suele ser un trastorno agudo caracterizado por hemólisis extravascular. La hemólisis intravascular es rara e indica una velocidad extremadamente rápida de destrucción de los eritrocitos o que se han excedido los mecanismos de eliminación extravascular.

Fisiopatología En la anemia hemolítica autoinmune los autoanticuerpos suelen dirigirse contra componentes importantes del eritrocito (v.gr., antígeno Rh, antígeno Kell,⁹¹ glucoforina A).⁹³ En forma alternativa, los eritrocitos del paciente están sensibilizados tanto con un anticuerpo IgG como con un componente del complemento, por lo general C3d. En otras circunstancias parece ser que el complemento se fija al eritrocito por un anticuerpo IgM que después se desprende. En ocasiones los eritrocitos pueden mostrar solo componentes del complemento sin que se detecte IgG por la prueba de Coombs. La fijación del complemento en estas circunstancias se puede explicar por la presencia continua de IgG en un nivel por debajo del detectable por medio de la prueba usual de antiglobulina directa; en forma alternativa, pudiera ser que una IgG que fija complemento se hubiera unido antes a la célula, pero fue lavada por el procedimiento de la prueba.⁹²

La severidad de la hemólisis correlaciona con el número y la clase de moléculas IgG unida a la superficie del eritrocito. Los eritrocitos cubiertos con anticuerpo se fijan a los macrófagos a través de receptores (FcRI, FcRII o FcRIII) a través de la porción Fc del anticuerpo. La unión firme de los eritrocitos a los macrófagos es seguida de fagocitosis y lisis.⁹¹ Concentraciones relativamente bajas de IgG1 fija a los eritrocitos producen una prueba positiva de antiglobulina directa de Coombs sin evidencia de hemólisis (alrededor de 1,000 moléculas por eritrocito), mientras que concentraciones mucho más altas de autoanticuerpos IgG1 por célula se asocian con evidencias de hemólisis.⁹¹ La presencia combinada de IgG y de fracciones del complemento puede aumentar también la severidad de la hemólisis.

Los eritrocitos sensibilizados sólo por IgG suelen ser eliminados por el bazo, mientras que los eritrocitos sensibilizados por IgG y complemento o solo complemento son destruidos por el hígado, porque las células de Kupffer portan receptores específicos para el componente C3b del complemento.

Diagnóstico diferencial Se ha descrito una variedad idiopática y una secundaria a otros padecimientos. Estos incluyen lupus eritematoso generalizado, linfoma no-Hodgkin (en especial leucemia linfocítica crónica), enfermedad de Hodgkin, cáncer, mieloma, quiste dermoide, infección por VIH, linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia y colitis ulcerativa crónica.

Manifestaciones clínicas Los pacientes pueden estar desde asintomáticos hasta tener una enfermedad severa. Durante los exámenes de detección en bancos de sangre, o antes de la donación de sangre pueden descubrirse pacientes con prueba de Coombs positiva. Generalmente se puede demostrar que dichas personas tienen complemento o la combinación de complemento e IgG (casi siempre IgG1 o IgG4) en sus eritrocitos, pero por lo común no presentan hemólisis. En el otro extremo, un episodio hemolítico agudo puede disminuir el hematocrito de 45 a 15 por ciento en 2 días. Los pacientes con este tipo de episodios tienen fatiga severa y síntomas cardiorrespiratorios, aunados a ictericia, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.

Diagnóstico En los casos severos los frotis de sangre periférica muestran macrocitosis, policromatofilia, esferocitosis variable y autoaglutinación de eritrocitos. En casos severos la cuenta plaquetaria también está disminuida (síndrome de Evans) y puede haber leucopenia. La tercera parte de los pacientes tiene reticulocitopenia al inicio,⁹⁴ debido a que la respuesta de reticulocitos puede tardar algunos días en desarrollarse. La prueba directa de Coombs será positiva. Cualquiera o todos estos datos pueden estar ausentes en la enfermedad leve.

Se debe determinar si hay complemento, IgG, o ambos en los eritrocitos por medio del uso de los reactivos de Coombs que están dirigidos específicamente contra la IgG o componentes del complemento. En algunas ocasiones se sospecha una anemia hemolítica autoinmune, pero la prueba directa de Coombs es repetidamente negativa. En estos casos el nivel de autoanticuerpo puede estar por debajo del límite de detección para autoanticuerpos muy activos, como los de la subclase IgG3 o el autoanticuerpo puede ser de tipo IgA o IgM.⁹¹

A los pacientes con evidencia de anemia hemolítica se les debe investigar una enfermedad autoinmune (v.gr., lupus eritematoso generalizado) y otras formas de hemólisis, como hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad por crioglobulinas y hemoglobinuria paroxística por frío.

Tratamiento Los pacientes con enfermedad muy leve no requieren tratamiento inmediato. El tratamiento debe estar encaminado a disminuir la producción de autoanticuerpos y a reducir el ataque por los macrófagos que desencadena la eliminación de los eritrocitos por el sistema reticuloendotelial. El tratamiento inicial consiste en la administración de 60 a 100 mg de prednisona al día en dosis divididas. Este tratamiento suele producir una disminución lenta en la fijación de anticuerpos a los eritrocitos y se cree que interfiere con el ataque fagocítico a los eritrocitos ya cubiertos. Una buena respuesta al uso de corticosteroides, indicada por una elevación en la cuenta reticulocitos y una mejoría en los valores sanguíneos, puede ser aparente en 1 o 2 días. Se recomiendan la administración de 1 mg de ácido fólico al día.

Después de la respuesta inicial al tratamiento, que suele ser muy satisfactoria, se permite que la hemoglobina y la

cuenta de reticulocitos vuelvan a lo normal. Entonces se repite la prueba de Coombs para determinar si existe disminución en el título de anticuerpos, y en caso positivo comienza a disminuirse la dosis de prednisona de modo cuidadoso. Cerca de la quinta parte de los pacientes se mantienen en buen estado en forma indefinida, pero la mayoría presenta una enfermedad crónica y agresiva que puede producir recaídas repentinas con anemia súbita. La dosis de prednisona se puede regular con base en el nivel de hemoglobina, la cuenta de reticulocitos (su elevación indica persistencia de la hemólisis), y el título de la prueba de Coombs directa. Se ha recurrido a la administración de prednisona en días alternos para minimizar los efectos secundarios de los esteroides. Si el paciente no responde al tratamiento estándar con prednisona, se usa dexametasona en dosis altas (v.gr., 40 mg/día o por 4 días consecutivos en ciclos de 28 días⁹⁵ como para la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria.

Si la dosis de esteroides necesaria para el tratamiento crónico produce morbilidad importante, el autor ha decidido en forma empírica realizar esplenectomía o administrar agentes inmunosupresores. La medición del secuestro esplénico de eritrocitos marcados con Cr⁵¹ no predice en forma confiable el éxito de la esplenectomía. La esplenectomía rara vez causa remisión prolongada, pero es útil para ahorrar esteroides. Después de la esplenectomía, una dosis pequeña de prednisona (5 ó 10 mg al día), puede estabilizar la concentración de hemoglobina.

Se pueden administrar agentes inmunosupresores como la azatioprina o la ciclofosfamida como alternativa a la esplenectomía. Sin embargo, no existe evidencia confiable que pueda servir como base para elegir entre los dos agentes. En los pacientes con enfermedad muy agresiva la ciclosporina ha sido útil.⁹⁶ La azatioprina se debe iniciar en una dosis de 100 a 200 mg al día, vigilando cuidadosamente la citología hemática para evitar reticulocitopenia o neutropenia. La ciclofosfamida se inicia en dosis de 100 a 200 mg al día, vigilando la citología hemática y la orina. Debido a que la ciclofosfamida puede causar leucemia mielocítica aguda o síndrome mielodisplásico relacionados al tratamiento, su uso es limitado.

Las dosis de azatioprina o ciclofosfamida deben ajustarse para reducir la cuenta de leucocitos a alrededor de 3,000/mm³. La mejoría ocurre en un lapso de 3 a 4 semanas. Cuando existe respuesta al tratamiento se puede reducir la dosis de prednisona; en este momento es necesario comprobar de nuevo el nivel de hemoglobina, cuenta de reticulocitos y títulos de la prueba de Coombs para determinar la dosis mínima de tratamiento requerida. Se han usado con éxito dosis elevadas de IgG intravenosa para tratar la anemia hemolítica autoinmune, en forma análoga a su uso en la púrpura trombocitopénica idiopática. Sin embargo, no existen estudios controlados a gran escala. En un reporte, un tercio de los pacientes tuvieron una respuesta temporal y se requirieron dosis mayores a las empleadas para púrpura trombocitopénica idiopática.^{97,98}

El paciente con anemia sintomática requiere transfusión de eritrocitos. En estos casos no es una sorpresa que el banco de sangre informe incompatibilidad. Muchos bancos de sangre hacen en forma regular una prueba de antiglobulina directa en los eritrocitos del receptor. Los pacientes que tienen anticuerpos libres en el suero presentarán reactividad muy amplia y extensa contra los donadores de eritrocitos, y producirán pruebas cruzadas incompatibles cuando se examinan con el reactivo para antiglobulinas. Si se requieren transfusiones para apoyar las funciones cardiorrespiratorias y del sistema nervioso central, se recomienda una consulta pronta con el servicio de medicina de transfusión.⁹²

Hemólisis inmune relacionada con medicamentos

Ciertos casos de hemólisis inmune que son clínicamente indistinguibles de la anemia hemolítica autoinmune son inducidos por la administración de medicamentos. Existen dos variables, la anemia de tipo hapteno y la hemolítica autoinmune.⁹⁹

Tipo hapteno Medicamentos como las penicilinas y cefalosporinas se unen firmemente a la membrana del eritrocito. En circunstancias excepcionales en las que se requieren dosis masivas del medicamento (v.gr., más de 10 millones de unidades de penicilina al día), el medicamento unido a las proteínas puede actuar como un hapteno y causar una respuesta inmune. Al parecer se produce un anticuerpo que está dirigido contra el complejo medicamento-eritrocito.^{100,101} El medicamento puede fijarse de modo firme o débil al eritrocito y producir un neoantígeno que genera una respuesta inmune.⁹⁹

La prueba de Coombs directa es positiva con agentes anti-IgG. Si se prueba el suero del paciente contra células normales (prueba de Coombs indirecta) no se presenta reacción a menos que el medicamento agresor se añada primero a los eritrocitos normales. El suspender o cambiar el medicamento es eficaz para eliminar la hemólisis, ya que el anticuerpo tiende a ser muy específico.

Anemia hemolítica autoinmune inducida por medicamentos La metildopa es el ejemplo clásico de un medicamento que causa anemia hemolítica autoinmune. Otros son la levodopa, el ácido mefenámico y quizá la procainamida. La administración de dichos medicamentos desencadena una prueba de Coombs directa positiva con reactivos anti-IgG en el 15 al 20 por ciento de los pacientes tratados, pero se presenta hemólisis en menos del 1 por ciento. Cuando el anticuerpo se separa se observa que es un anticuerpo IgG clásico dirigido contra los componentes Rh. El mecanismo de la hemólisis es idéntico al de la anemia hemolítica autoinmune.¹⁰²

Se ha reportado que el AINE diclofenaco sódico causa anemia hemolítica aguda devastante, con evidencia de hemólisis intra y extravascular asociada a estado de choque, falla orgánica e incluso coagulación intravascular diseminada (CID).¹⁰³ Los pacientes desarrollan tanto autoanticuerpos contra eritrocitos como anticuerpos dependientes del fármaco. Se piensa que el diclofenaco sódico se une a la superficie del eritrocito, formando neoantígenos que provocan la generación de autoanticuerpos verdaderos, así como anticuerpos dependientes del fármaco. La prueba directa de Coombs es positiva tanto con reactantes IgG como C3d. Ocurre reactividad de anticuerpo adicional si se agregan metabolitos del diclofenaco sódico obtenidos de la orina de los pacientes tratados con el medicamento. El tratamiento consiste en reconocer la causa, suspender el medicamento y dar manejo de apoyo durante varios días hasta que cese el proceso.¹⁰³

Hemólisis tardía de eritrocitos transfundidos

La sangre se tipifica sólo para los antígenos ABO y Rh-D, pero existen otros antígenos presentes en los eritrocitos. Por ello, un paciente que es trasfundido en forma múltiple puede desarrollar, en un periodo de 1 a 2 semanas, una respuesta de anticuerpos a uno o más de estos antígenos. Los agresores usuales son los antígenos Kell, Duffy, Kidd, y antígenos Rh diferentes al D. Puede presentarse una hemólisis aguda autolimitada, que por lo común es extravascular. Los datos primordiales son el antecedente de transfusión previa, esferosis en el frotis en sangre periférica, una prueba de Coombs directa positiva y la aparición reciente de un anticuerpo en el suero del paciente (prueba indirecta de Coombs positiva). En general no se requiere tratamiento, pero las transfusiones subsecuentes deben cruzarse con el suero del paciente. Aparece un problema semejante con el trasplante de

médula ósea y de otros tejidos.¹⁰⁴

Enfermedad por crioaglutininas

La enfermedad por crioaglutininas tiene varios tipos. Una variedad poco común afecta adultos jóvenes y suele estar precedida por una infección por *Mycoplasma pneumoniae* o mononucleosis infecciosa; sin embargo, se han informado varios casos de esta variedad relacionados con paludismo crónico por *Plasmodium falciparum*. Una forma más común afecta a individuos de alrededor de 60 años de edad y puede presentarse como enfermedad idiopática por crioaglutininas, como pródromo a un trastorno linfoproliferativo o inmunoproliferativo, o en asociación a un padecimiento linfoproliferativo ya establecido.¹⁰⁵

Fisiopatología y manifestaciones clínicas Serológicamente, el trastorno se caracteriza por la presencia en el suero de títulos elevados (más de 1:1,000 y por lo común más de 1:10,000) de aglutininas IgM. Estos anticuerpos son más activos a 4°C, son capaces de activar la secuencia del complemento y están dirigidos contra el sistema antigénico Ii de los eritrocitos. Al parecer la IgM reacciona con los eritrocitos que circulan en la sangre de menor temperatura de la nariz, oídos y espinillas. El anticuerpo fija complemento y posteriormente se disocia de los eritrocitos al llegar a zonas más templadas del organismo. En la variedad posinfecciosa de este trastorno, la crioaglutinina IgM es policlonal y de vida corta. A la inversa, en la variedad idiopática de enfermedad por crioaglutininas o en los casos asociados con macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crónica u otros linfomas, la IgM es monoclonal. Esta consiste casi en su totalidad de cadenas ligeras kappa en los pacientes con enfermedad idiopática por crioaglutininas o macroglobulinemia de Waldenström, pero en los pacientes con linfoma la IgM está formada sobre todo de cadenas ligeras lambda. En ocasiones la IgM se detecta como un pico de proteína M en la electroforesis de proteínas séricas.

En la variante pos*Mycoplasma*, los micoplasmas parecen unirse a la superficie del eritrocito en el sitio antigénico Ii. Esta interacción receptor-ligando causa la presentación del antígeno I en una forma inmunogénica.¹⁰⁶ *Listeria monocytogenes* contiene al antígeno I,¹⁰⁵ lo que apoya la teoría de que algunos agentes infecciosos estimulan las crioaglutininas que ocurren en forma natural y que causan la enfermedad por crioaglutininas posinfecciosa.

El síndrome clínico de la enfermedad por crioaglutininas es muy variable, y algunos pacientes sólo muestran títulos bajos de crioaglutininas sin síntomas o historia de neumonía reciente. En otros con anemia hemolítica autoinmune caliente y fría la hemólisis asociada tiende a ser severa y crónica. Los eritrocitos de estos pacientes están cubiertos con IgG y componentes del complemento, mientras que sus sueros contienen un título relativamente bajo de crioaglutininas que actúan a 30°C y que incluso pueden actuar a los 37°C.

Diagnóstico La presencia de anemia hemolítica con signos y síntomas acrales sugiere el diagnóstico. Puede ser difícil tomar una muestra de sangre, y la sangre puede aglutinarse a la vista en una jeringa fría y en el frotis. Los contadores automáticos de células sanguíneas pueden contar los eritrocitos aglutinados como eritrocitos independientes y en consecuencia informar valores absurdamente altos para el VCM y la CMHC.

Por lo general el banco de sangre detecta una crioaglutinina con actividad amplia. La prueba de Coombs directa es positiva con reactivos anticomplemento pero no con reactivos anti-IgG.

Los datos que apoyan el diagnóstico de enfermedad idiopática por crioaglutininas incluyen los siguientes: títulos

elevados de crioaglutinina IgM con reactividad termica amplia⁹¹ y especificidad a I (que reaccionan con eritrocitos de adultos pero no con eritrocitos de cordón umbilical), composición pura de cadenas ligeras kappa, en forma ocasional elevación absoluta de la IgM sérica, y un patrón de proteína M en la electroforesis de proteínas. Debe intentar detectarse un posible linfoma u otro padecimiento subyacente. Por el contrario, las crioaglutininas pos-*Mycoplasma* y pos-mononucleosis infecciosa son policlonales y los anticuerpos pos-mononucleosis infecciosa están dirigidas contra los antígenos i (eritrocitos de cordón umbilical).

Tratamiento La variedad pos-*Mycoplasma* o pos-mononucleosis infecciosa suele ser leve, autolimitada y no requiere tratamiento específico. Los pacientes con la variedad idiopática que tienen síntomas acrales deben cambiar su forma de vida, trasladándose a un sitio con clima más cálido o manteniendo cubiertos sus oídos, nariz, manos y pies durante la temporada fría. Pueden requerirse transfusiones de concentrado globular en los pacientes con anemia severa, lo que amerita pruebas cruzadas cuidadosas y calentar la sangre para minimizar la aglutinación por frío.

La esplenectomía y los esteroides no suelen controlar la hemólisis asociada con la enfermedad por crioaglutininas. Se supone que los eritrocitos cubiertos por complemento son retirados de la circulación en grado importante por macrófagos hepáticos más que esplénicos, y las células que producen IgM son relativamente insensibles a los efectos de los esteroides. Sin embargo, en ocasiones la administración de esteroides en dosis elevadas (v.gr., 100 mg de prednisona al día), ha reducido la velocidad de hemólisis en pacientes con títulos relativamente bajos de crioaglutininas. En la variante relativamente rara causada por crioaglutininas de IgG los esteroides y la esplenectomía pueden ser benéficos. No se observan buenos resultados con el uso de penicilina u otros agentes reductores que contienen grupos sulfhidrilo. La exsanguinotransfusión y la plasmaféresis parecen ser tratamientos lógicos para la crisis aguda, pero se necesitan más estudios clínicos para evaluar estas técnicas. El interferón alfa, en dosis de 3 millones U/m² tres veces por semana, parece producir una reducción impresionante en el título de crioaglutininas, con reducción en la proteína M monoclonal en suero y en los síntomas acrales durante un periodo de un mes.⁹¹

Hemoglobinuria paroxística por frío

Los pacientes con el raro trastorno de hemoglobinuria paroxística por frío tienen signos y síntomas de hemólisis intravascular inducidos por el frío. La hemólisis parece estar asociada con la presencia de un anticuerpo sérico IgG que está dirigido contra el sistema P de los eritrocitos. El anticuerpo IgG se demuestra mejor por prueba de Donath-Landsteiner: se mezcla el suero con los eritrocitos del propio paciente o con eritrocitos de una persona normal y se enfría la mezcla a 4°C. Si está presente el anticuerpo de IgG asociado con este trastorno, producirá hemólisis después de calentar a 37°C. En el pasado la hemoglobinuria paroxística por frío se observaba generalmente como una complicación de la sífilis, pero en la actualidad se asocia a infecciones virales y a linfoma no Hodgkin.¹⁰⁷

HIPERESPLENISMO

Los trastornos hiperesplénicos comprenden un grupo diverso de entidades clínicas que comparten las características comunes de esplenomegalia y hemólisis. La esplenomegalia y la hemólisis se presentan en muchos trastornos, incluyendo cirrosis hepática con esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher, linfoma, trastornos del tejido conjuntivo, síndrome de Felty, sarcoidosis, tuberculosis y otras enfermedades infecciosas.

Fisiopatología

La estructura singular del bazo es responsable de varias de las características fisiopatológicas del hiperesplenismo. Las arteriolas esplénicas tienen algunas ramas directas que van a los sinusoides, pero la mayoría de las arteriolas terminales se abren hacia los cordones esplénicos. Las células sanguíneas pasan desde los cordones hacia la pulpa a través de hendiduras en las paredes sinusoidales, que tienen dimensiones de entre 1 y 3 μm .¹⁰⁸ Las células sanguíneas pasan entre los espacios longitudinales, que están cubiertos con fibras reticulares, y entre las células de la adventicia que se localizan fuera del sinusoide. Los macrófagos y las células endoteliales cubren la parte interna del sinusoide, y de esta manera existe contacto íntimo repetido entre las células sanguíneas y estos macrófagos.

El flujo sanguíneo en el bazo es lento. El pH y pO_2 del eritrocito disminuyen, se consume glucosa y se altera el metabolismo de la célula. Puede aumentar el hematocrito, elevando más la viscosidad y la resistencia al flujo. Como consecuencia, las células sanguíneas son expuestas a tensiones metabólicas y mecánicas en presencia de macrófagos y otros leucocitos que tienen capacidad de reconocer el daño en la membrana celular. Al envejecer los eritrocitos, los fagocitos les quitan las áreas de superficie defectuosa, transformando a los eritrocitos biconcavos en esferocitos rígidos o fragmentos de eritrocitos; estas partículas son atrapadas y después retiradas por el sistema reticuloendotelial. Un bazo grande tiene un flujo sanguíneo mayor de lo normal y expone una importante proporción de células sanguíneas a sus actividades de filtro. De esta manera, el problema en el hiperesplenismo es en esencia cuantitativo. Puede originarse un círculo vicioso en los pacientes que presentan hemólisis porque la hemólisis misma causa esplenomegalia.

Diagnóstico

Si el bazo no es palpable, pero se tiene la sospecha clínica de esplenomegalia, puede ser útil realizar un ultrasonido o un gammagrama con radioisótopos. Debido a que un bazo grande afecta, además de los eritrocitos a otras células sanguíneas, el paciente puede tener pancitopenia. A menos que el trastorno de fondo se relacione específicamente con la médula ósea, ésta suele encontrarse hiperplásica en el hiperesplenismo, a causa de la regeneración rápida de todas las líneas celulares afectadas. El frotis de sangre periférica no confirma el diagnóstico de hiperesplenismo.

Tratamiento

Si el hiperesplenismo está produciendo complicaciones clínicamente importantes y el tratamiento de la enfermedad principal no causa disminución del bazo, puede ser necesaria la esplenectomía. Sin embargo, la anemia no necesariamente debe atribuirse al hiperesplenismo, independientemente del tamaño del bazo. La hemodilución es otro mecanismo posible. Los pacientes con esplenomegalia masiva que tienen valores bajos de hematocrito y hemoglobina pueden tener volúmenes normales de eritrocitos según la técnica de Cr^{51} . La esplenomegalia masiva produce un aumento en el volumen plasmático que causa una hemodilución extraordinaria. Es más, los bazos muy grandes pueden contener una reserva de eritrocitos que constituyen hasta el 25 por ciento del volumen total de eritrocitos; en comparación, los bazos normales no tienen reserva de eritrocitos. En pacientes con esplenomegalia que tienen una verdadera disminución en el volumen de eritrocitos el trastorno principal puede actuar reduciendo la producción de eritrocitos más que por destrucción acelerada.

Por lo tanto, es conveniente llevar a cabo una determinación del volumen de eritrocitos antes de hacer el diagnóstico de hiperesplenismo.

MEDICAMENTOS, TOXINAS, VENENOS Y AGENTES FISICOS COMO CAUSAS DE HEMOLISIS

Fisiopatología

Ataque oxidativo Medicamentos como dapsona, sulfasalazina, fenacetina, perclorato de sodio, nitroglicerina, fenazopiridina, primaquina,⁶⁶ y agentes como el paraquat y los análogos de la vitamina K, pueden introducirse en la hendidura fijadora de oxígeno de la hemoglobina. Por medio de esta acción esos medicamentos pueden generar radicales libres oxidantes como superóxido, radicales hidroxilo libres y peróxido. Si los mecanismos reductores del eritrocito son superados [ver tabla I], la hemoglobina es oxidada para formar cuerpos de Heinz y metahemoglobina. También se produce sulfahemoglobina por el ataque oxidativo. Esta molécula contiene un átomo de azufre en el anillo de porfirina, lo que le da un color azul-verdoso. No se conoce bien el origen del átomo de azufre, pero su presencia en el anillo hem deteriora el transporte de oxígeno.¹⁰⁹ A pesar de ello, la sulfahemoglobina es una causa rara de cianosis.¹⁴⁸ La membrana del eritrocito también puede estar sujeta al ataque oxidativo. Las células dañadas son retiradas por el sistema reticuloendotelial. La hemólisis suele ser extravascular, aunque no siempre, y pueden observarse cuerpos de Heinz en un frotis de sangre con tinción especial. Se eleva el nivel de la metahemoglobina. (Una cantidad tan pequeña como 1.5 g/dl de metahemoglobina o 0.5 g/dl de sulfahemoglobina puede producir datos físicos de cianosis. Por el contrario, se requieren 5 g/dl de desoxihemoglobina reducida para producir una cianosis comparable.⁶⁶) El frotis puede mostrar las células con las muescas o ampollas típicas del ataque oxidativo a los eritrocitos [ver figura 6].

Los nitritos pueden oxidar la hemoglobina a metahemoglobina. En consecuencia, el uso recreativo de butil e isobutil nitritos como estimulantes, psicodélicos y afrodisíacos ha causado problemas clínicos. Cuando se inhalan en las cantidades habituales, estos agentes pueden producir un incremento leve a moderado en la metahemoglobina, elevando su concentración del nivel normal de 1 a 2 por ciento hasta el 20 por ciento. La inhalación más abundantes o la ingestión de estos compuestos induce metahemoglobinemia severa, caracterizada por concentraciones que alcanzan el 62 por ciento. Debido a que la metahemoglobina no transporta oxígeno, estos niveles elevados se asocian con manifestaciones de hipoxia tisular como cefalea, disnea, letargo y estupor. El examen físico demuestra taquicardia, hipotensión postural y cianosis, la sangre venosa es de color café-púrpura.¹¹⁰

Al parecer el daño oxidativo severo hace que la hemoglobina se agrupe en un lado del eritrocito, dejando un 'medio fantasma' cubierto por membrana plasmática en el resto de la célula. Estos hemifantasma se pueden detectar en la sangre periférica. La destrucción oxidativa severa se asocia con aumento en los niveles de metahemoglobina y disminución en los niveles de glutatión reducido, y puede ser mortal si no se trata.

El diagnóstico se basa en el antecedente de exposición a un medicamento oxidante o a otra toxina, junto con la presencia de datos característicos en el frotis de sangre periférica y de elevación en la metahemoglobina.

Tratamiento

El tratamiento consiste en identificar y suspender el agente agresor. Los pacientes con metahemoglobinemia

severa deben tratarse inmediatamente con una dosis de 1 a 2 mg/kg de azul de metileno; éste se administra por vía intravenosa en una solución de 1 g/dl en un periodo de 5 minutos. En presencia de la enzima eritrocítica NADPH-metahemoglobina reductasa y de cantidades adecuadas del donador de electrones NADPH [ver tabla I], el azul de metileno es reducido rápidamente a leuco-azul de metileno. Este producto reduce a su vez en forma rápida a la metahemoglobina a hemoglobina. Por lo tanto la cianosis revierte y el paciente adquiere un tono rosado de la piel inmediatamente después de la administración. Sin embargo, varias horas después el paciente puede ponerse otra vez cianótico, al parecer porque los nitratos liberados de los tejidos vuelven a entrar a la sangre periférica en ese momento. La readministración de azul de metileno, en una dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa en un periodo de 5 minutos, debe restablecer los niveles de hemoglobina.

El éxito del tratamiento con azul de metileno depende de la presencia de suministros adecuados de NADPH. Los pacientes que tienen alteraciones de la vía de la pentosa fosfato [ver figura 5], como deficiencia de G6PD, no responderán a este tratamiento y deben recibir exsanguinotransfusiones de urgencia.¹¹⁰

Los pacientes con concentraciones muy altas de metahemoglobina (de por lo menos 60 por ciento) o los que tienen muchos hemifantomas en el frotis deben someterse a exsanguineotransfusión, quizá con hemodiálisis.^{66,110}

Otras formas de hemólisis inducida por medicamentos

Fisiopatología La exposición al plomo da como resultado un cuadro clínico que consiste en encefalopatía hipertensiva, neuropatía y anemia hemolítica que se caracteriza por puntilleo basófilo irregular en los eritrocitos. El mecanismo de la hemólisis inducida por plomo es complejo porque el metal tiene varias acciones: bloquea la síntesis del hem y causa de esta manera un almacenamiento de protoporfirinas en el eritrocito, produce una deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa¹¹¹ y ataca los fosfolípidos de la membrana del eritrocito, causando fuga de potasio e interfiriendo con la actividad de la ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

Tratamiento La detección de la intoxicación por plomo se lleva a cabo midiendo el nivel de protoporfirina eritrocítica libre. El diagnóstico se confirma al medir los niveles de plomo en sangre y orina. Se puede considerar el uso de un agente quelante, como edetato disódico del calcio ($\text{Ca Na}_2 \text{EDTA}$), después de suspender la exposición al plomo. El tratamiento se inicia con 0.5 a 1.0 g de $\text{Ca Na}_2 \text{EDTA}$, administrados por vía intravenosa en un periodo de 6 a 8 horas. El compuesto se administra diario por 5 días, y luego se administran 0.5 g de $\text{Ca Na}_2 \text{EDTA}$ como bolo intravenoso o inyección intramuscular, cada tercer día durante 2 semanas, mientras se lleva un control de los niveles urinarios de plomo. Una alternativa a la administración de $\text{Ca Na}_2 \text{EDTA}$, después de los primeros 5 días, es el tratamiento con penicilamina oral de la siguiente manera: los primeros 7 días, 1 g/día; la siguiente semana se suspende el medicamento, y durante los 7 últimos días del régimen se repite el ciclo y se mide el nivel de plomo en la orina. Un estudio recomienda administrar 500 mg de penicilamina por día y continuar esta dosis durante 60 días después de que el paciente está asintomático.¹¹²

Ataque enzimático a los eritrocitos

Ejemplos clásicos de enzimas que atacan a los eritrocitos son el veneno de serpientes o las lecitinasas de los clostridios (fosfolipasa C). Estas enzimas literalmente atacan a los fosfolípidos de la bicapa de la membrana y

producen fragmentación de los eritrocitos, esferocitosis y evidencia de hemólisis intravascular y extravascular. Puede haber coagulación intravascular diseminada y estado de choque. La identificación pronta y el tratamiento del trastorno primario son decisivos, al igual que el tratamiento de sostén.

Causas físicas de hemólisis

El casi ahogamiento en agua dulce y la administración accidental de agua estéril puede causar hemólisis intravascular por lisis osmótica. En dichos casos los eritrocitos se hinchan y se vuelven esferoidales. El casi ahogamiento en agua salada puede inducir hemólisis al desecar los eritrocitos. Las quemaduras causan desnaturalización mediada por temperatura de los polipéptidos de la membrana del eritrocito, provocando hemólisis.

Causas infecciosas de hemólisis

Las infecciones producen hemólisis por varios mecanismos. Las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y la mononucleosis infecciosa pueden causar hemólisis por crioaglutininas. La infección por *H. influenzae* tipo b puede provocar hemólisis, el principal factor de virulencia de este organismo, polirribosa ribosil fosfato (PRRP) permite que el organismo escape a la fagocitosis. El PRRP liberado a la circulación se fija a los eritrocitos, y la unión consecuente de anticuerpos anti-PRRP causa hemólisis dependiente del complemento.¹¹³ Los pacientes infectados por VIH o citomegalovirus (CMV) pueden tener anemia hemolítica autoinmune (ver antes).¹¹⁴

La sepsis por clostridios puede ser devastadora y la aparición de hemoglobina libre en plasma o de hemoglobinuria sugiere una infección fatal. Las especies *Clostridium* son capaces de crecer en forma súbita y explosiva, y pueden liberar muchas enzimas, incluyendo fosfolipasas y proteasas, que digieren a los eritrocitos, causando hemólisis intravascular.

Algunas infecciones pueden causar esplenomegalia y hemólisis por hiperesplenismo. La meningococcemia o la septicemia severa por gram negativos pueden producir CID y hemólisis microangiopática. Algunos agentes infecciosos, tales como *Plasmodium*, que causa el paludismo, parasitan y destruyen directamente los eritrocitos. Los eritrocitos autólogos no parasitados, se eliminan con más rapidez de la habitual, e incluso los eritrocitos normales son eliminados con rapidez de pacientes cuyos eritrocitos están parasitados por paludismo.¹¹⁵ Este dato sugiere que el sistema reticuloendotelial es hiperactivo durante el paludismo y, quizá también en otras infecciones.

Cada vez se diagnostica con más frecuencia a la babesiosis, en especial en el área de Nueva Inglaterra, enfermedad causada por un parásito que invade los eritrocitos y que se transmite de su reservorio roedor por la misma garrapata ixodes que porta la enfermedad de Lyme y la erlichiosis humana. Los individuos inmunosuprimidos, como los infectados por VIH, tienen más riesgo de sufrir infecciones crónicas y severas. El diagnóstico se realiza por frotis de sangre periférica, pero los nuevos métodos de reacción en cadena de la polimerasa son más sensibles.¹¹⁶

HEMOLISIS RELACIONADA CON ENFERMEDAD HEPATICA

Varios mecanismos, incluyendo la hemólisis, pueden producir anemia en pacientes con hepatopatías. El aspecto

inflamatorio de un trastorno de fondo (como en la hepatitis viral) puede causar un defecto en la producción. La ingestión de alcohol bloquea también la producción de eritrocitos. La deficiencia de folato en los pacientes con cirrosis alcohólica puede dar como resultado eritropoyesis ineficaz megaloblástica clásica. La gastritis alcohólica puede causar hemorragias severas. Las reservas de hierro pueden agotarse en los vagabundos alcohólicos que venden su sangre con demasiada frecuencia. El paciente cirrótico puede tener esplenomegalia congestiva con hemólisis hiperesplénica. También son comunes los macrocitos (con o sin deficiencia de B12 o folato) y las células en diana (causadas por elevación de colesterol).

Equinocitosis y acantocitosis

En los pacientes con hepatopatía es frecuente observar equinocitosis cuando se examinan los eritrocitos en una preparación húmeda o por microscopía electrónica, aunque los frotis estándar pocas veces muestran estos equinocitos.¹¹⁷ Cuando los eritrocitos normales se incuban en el plasma de pacientes con equinocitosis, las células se vuelven equinocíticas con rapidez.

Los equinocitos pueden sufrir un cambio de forma a células en erizo (acantocitos). La acantocitosis o hemólisis de células en erizo es causada por alteraciones en los lípidos de la membrana de los eritrocitos, con disminución en la síntesis de fosfolípidos, que causa disminución en la relación entre fosfolípidos y colesterol.¹¹⁸ Estos cambios en la membrana acortan la vida de los eritrocitos.

OTRAS CAUSAS DE HEMOLISIS

Acúmulo de cobre

Pocas veces la enfermedad de Wilson, trastorno metabólico asociado con depósitos excesivos de cobre, se detecta por un episodio de hemólisis grave y agudo. Se piensa que la liberación de cobre al suero y su entrada subsecuente al eritrocito es el mecanismo hemolítico principal. Además de afectar los niveles de hexocinasa, el cobre intracelular parece causar la formación de radicales de oxígeno que reaccionan con los componentes de la membrana y los oxidan. Aunque no se ha informado ningún tratamiento con buenos resultados, puede administrarse penicilamina en una dosis de 2 a 4 g vo diarios en un esfuerzo por reducir el nivel de cobre libre. Si el ataque oxidativo es un factor importante, la administración de 1,000 a 2,000 UI de vitamina E (alfa-tocoferol) diarios, durante varios días, puede ser de utilidad.

Derivación cardiopulmonar

Después de la derivación cardiopulmonar puede presentarse leucopenia transitoria en algunos pacientes. Se piensa que esta leucopenia es causada por la activación del complemento, lo que origina C3a y C5a. También aumenta la hemoglobina libre en plasma, probablemente por hemólisis causada por el depósito del complejo de ataque C5b-C9 sobre la superficie del eritrocito.¹¹⁹

Bibliografía

1. Liu S-C, Derick LH: Molecular anatomy of the red blood cell membrane skeleton: structure-function relationships. *Semin Hematol* 29:231, 1992
2. Cohen CM, Gascard P: Regulation and post-translational modification of erythrocyte membrane and membrane-skeletal proteins. *Semin Hematol* 29:244, 1992
3. Schwartz RS: PIG-A: the target gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (editorial). *N Engl J Med* 330:283, 1994
4. Canessa M: Red cell volume-related ion transport systems in hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:495, 1991
5. Hanspal M, Palek J: Biogenesis of normal and abnormal red blood cell membrane skeleton. *Semin Hematol* 29:305, 1992
6. Turrini F, Mannu F, Arese P, et al: Characterization of the autologous antibodies that opsonize erythrocytes with clustered integral membrane proteins. *Blood* 81:3146, 1993
7. Potter CG, Potter AC, Hatton CSR, et al: Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus (B19). *J Clin Invest* 79:1486, 1987
8. Smith BD, Segel GB: Abnormal erythrocyte endothelial adherence in hereditary stomatocytosis. *Blood* 89:3451, 1997
9. Vives Corrons JL, Besson I, Aymerich M, et al: Hereditary xerocytosis: a report of six unrelated Spanish families with leaky red cell syndrome and increased heat stability of the erythrocyte membrane. *Br J Haematol* 90:817, 1995
10. Palek J, Jarolim P: Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. *Semin Hematol* 30:249, 1993
11. Dhermy D, Galand C, Bournier O, et al: Heterogenous band 3 deficiency in hereditary spherocytosis related to different band 3 gene defects. *Br J Haematol* 98:32, 1997
12. Rosse WF: Hematopoiesis and the defect in paroxysmal hemoglobinuria (editorial). *J Clin Invest* 100:953, 1997
13. Ohashi H, Hotta T, Ichikawa A, et al: Peripheral blood cells are predominantly chimeric of affected and normal cells in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: simultaneous investigation on clonality and expression of glycoposphatidylinositol-anchored proteins. *Blood* 83:853, 1994
14. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333:1253, 1995
15. Socie G, Marie J-Y, de Gramont A, et al: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 348:573, 1996

16. Hall SE, Rosse WF: The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 87:5332, 1996
17. Sholar PW, Bell WR: Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Intern Med* 103:539, 1985
18. Arese P, De Flora A: Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol* 27:1, 1990
19. Beutler E: G6PD deficiency. *Blood* 84:3613, 1994
20. Cocco P, Todde P, Fornera S, et al: Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 91:706, 1998
21. Nagel RL, Ranney HM: Genetic epidemiology of structural mutations of the β -globin gene. *Semin Hematol* 27:342, 1990
22. Rodgers GP, Noguchi CT, Schechter AN: Sickle cell anemia. *Scientific American Science & Medicine* 1(4):48, 1994
23. Bunn HF: Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 337:762, 1997
24. Hebbel RP: Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 99:2561, 1997
25. Kuypers FA, Lewis RA, Hua M, et al: Detection of altered membrane phospholipid asymmetry in subpopulations of human red blood cells using fluorescently labeled annexin V. *Blood* 87:1179, 1996
26. Solovey A, Gui L, Key NS, et al: Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 101:1899, 1998
27. Hebbel RP: Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood* 77:214, 1991
28. Bookchin RM, Ortiz OE, Lew VL: Evidence for a direct reticulocyte origin of dense red cells in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 87:113, 1991
29. Singhal A, Doherty JF, Raynes JG: Is there an acute-phase response in steady-state sickle cell disease? *Lancet* 341:651, 1993
30. Francis RB, Johnson CS: Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *Blood* 77:1405, 1991
31. Steinberg MH, West MS, Gallagher D, et al: Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency upon sickle cell anemia. *Blood* 71:748, 1988

32. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al: Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 325:1476, 1991
33. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, et al: Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from national preoperative transfusion study. *Blood* 89:1533, 1997
34. Serjeant GR: Sickle-cell disease. *Lancet* 350:725, 1997
35. Vichinsky E, Williams R, Das M, et al: Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 83:3107, 1994
36. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al: Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood* 89:1787, 1997
37. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, et al: Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 333:699, 1995
38. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al: Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 332:1317, 1995
39. Styles LA, Schalkwijk CG, Aarsman AJ, et al: Phospholipase A₂ levels in acute chest syndrome of sickle cell disease. *Blood* 87: 2573, 1996
40. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al: Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med* 314:1593, 1986
41. Gupta AK, Kirchner KA, Nicholson R, et al: Effects of α -thalassemia and sickle polymerization tendency on the urine-concentrating defect of individuals with sickle cell trait. *J Clin Invest* 88:1963, 1991
42. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al: Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 326:910, 1992
43. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91:288, 1998
44. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al: Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 339:5, 1998
45. Cohen AR: Sickle cell disease: new treatments, new questions. *N Engl J Med* 339:42, 1998
46. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, et al: Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 341:1237, 1993

47. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al: Surgery and anesthesia in sickle cell disease. *Blood* 86:3676, 1995
48. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 333:206, 1995
49. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al: Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 330:1639, 1994
50. Ballas SK: Neurobiology and treatment of pain. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, et al, Eds. Raven Press, New York, 1994, p 745
51. Brugnara C, de Franceschi L, Alper SL: Inhibition of Ca^{2+} -dependent K^{+} transport and cell dehydration in sickle erythrocytes by clotrimazole and other imidazole derivatives. *J Clin Invest* 92:520, 1993
52. De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, et al: Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest* 100:1847, 1997
53. Bridges KR, Barabino GD, Brugnara C, et al: A multiparameter analysis of sickle erythrocytes in patients undergoing hydroxyurea therapy. *Blood* 88:4701, 1996
54. Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, et al: A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the β -globin disorders. *N Engl J Med* 328:81, 1993
55. Sher GD, Ginder GD, Little J, et al: Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with β -hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 332:1606, 1995
56. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al: Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 335:369, 1996
57. Vichinsky EP: Understanding the morbidity of sickle cell disease (correspondence). *Br J Haematol* 99:974, 1997
58. Koshy M, Burd L: Management of pregnancy in sickle cell syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:585, 1991
59. Embury SH: Prenatal diagnosis. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, et al, Eds. Raven Press, New York, 1994, p 485
60. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, et al: Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *N Engl J Med* 317:781, 1987
61. Sullivan LW: The risks of sickle-cell trait: caution and common sense. *N Engl J Med* 317:830, 1987
62. Voskaridou E, Kalotychou V, Loukopoulos D: Clinical and laboratory effects of long-term administration of hydroxyurea to patients with sickle-cell/ β -thalassaemia. *Br J Haematol* 89:479, 1995

63. Nagel RL, Lawrence C: The distinct pathobiology of sickle cell-hemoglobin C disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:433, 1991
64. Steinberg MH, Nagel RL, Brugnara C: Cellular effects of hydroxyurea in Hb SC disease. *Br J Haematol* 98:838, 1997
65. Rees DC, Styles L, Vichinsky EP, et al: The hemoglobin E syndromes. *Ann NY Acad Sci* 850:334, 1998
66. Jaffe ER: Methemoglobinemia in the differential diagnosis of cyanosis. *Hosp Pract (Off Ed)* 20(12):92, 1985
67. Charache S: Methemoglobinemia—sleuthing for a new cause (editorial). *N Engl J Med* 314:776, 1986
68. Manabe J, Arya R, Sumimoto H, et al: Two novel mutations in the reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)–cytochrome b5 reductase gene of a patient with generalized type, hereditary methemoglobinemia. *Blood* 88:3208, 1996
69. Weatherall DJ, Clegg JB: Thalassemia: a global public health problem. *Nat Med* 2: 847, 1996
70. Adams JG III, Coleman MB: Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. *Semin Hematol* 27:229, 1990
71. Schrier SL: Thalassemia: pathophysiology of red cell changes. *Annu Rev Med* 45:211, 1994
72. Chui DHK, Waye JS: Hydrops fetalis caused by α -thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 91:2213, 1998
73. Sadelain M: Genetic treatment of the haemoglobinopathies: recombinations and new combinations. *Br J Haematol* 98:247, 1997
74. Piomelli S: The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 32:262, 1995
75. Hoffbrand AV: Oral iron chelation. *Semin Hematol* 33:1, 1996
76. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al: Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331:567, 1994
77. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al: Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 331:574, 1994
78. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, et al: Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med* 339:417, 1998
79. Kowdley KV, Kaplan MM: Iron-chelation therapy with oral deferiprone: toxicity or lack of efficacy (editorial)? *N Engl J Med* 339:468, 1998

80. Winterbourne CC: Oxidative denaturation in congenital hemolytic anemias: the unstable hemoglobins. *Semin Haematol* 27:41, 1990
81. Issaragrisil S, Visuthisakchai S, Suvatte V, et al: Brief report: transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. *N Engl J Med* 332:367, 1995
82. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al: Bone marrow transplantation in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 850:270, 1998
83. Rodgers GP, Rachmilewitz EA: Novel treatment options in the severe b-globin disorders. *Br J Haematol* 91:263, 1995
84. Olivieri NF: Reactivation of fetal hemoglobin in patients with b-thalassemia. *Semin Hematol* 33:24, 1996
85. Hansen RM, Hanson G, Anderson T: Failure to suspect and diagnose thalassemic syndromes: interpretation of RBC indices by the nonhematologist. *Arch Intern Med* 145: 93, 1985
86. Kazazian HH Jr: The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol* 27:209, 1990
87. Dover GJ, Valle D: Therapy for b-thalassemia: a paradigm for the treatment of genetic disorders. *N Engl J Med* 331:609, 1994
88. Ross CN, Reuter H, Scott D, et al: Microangiopathic haemolytic anaemia and systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 35:377, 1996
89. Rytting M, Worth L, Jaffe N: Hemolytic disorders associated with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:365, 1996
90. Mach-Pascual S, Samii K, Beris P, et al: Microangiopathic hemolytic anemia complicating FK 506 (tacrolimus) therapy. *Am J Hematol* 52:310, 1996
91. Engelfriet CP, Overbeeke MAM, von dem Borne AEGK: Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 29:3, 1992
92. Jefferies LC: Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:1087, 1994
93. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, et al: Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest* 91:1672, 1993
94. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA: Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood* 69:820, 1987
95. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al: Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 98:860, 1997
96. Emilia G, Messori C, Longo G, et al: Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 93:341, 1996

97. Collins PW, Newland AC: Treatment modalities of autoimmune blood disorders. *Semin Hematol* 29:64, 1992
98. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 44:237, 1993
99. Salama A, Mueller-Eckhardt C: Immune-mediated blood cell dyscrasias related to drugs. *Semin Hematol* 29:54, 1992
100. Garratty G: Immune cytopenia associated with antibiotics. *Transfus Med Rev* 7:255, 1993
101. Kopicky JA, Packman CH: The mechanisms of sulfonyleurea-induced immune hemolysis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 23:283, 1986
102. Petz LD: Drug-induced autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Rev* 7:242, 1993
103. Salama A, Kroll H, Wittmann G, et al: Diclofenac-induced immune haemolytic anaemia: simultaneous occurrence of red blood cell autoantibodies and drug-dependent antibodies. *Br J Haematol* 95:640, 1996
104. Ramsey G: Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion* 31:76, 1991
105. Silberstein LE: B-cell origin of cold agglutinins. *Adv Exp Med Biol* 347:193, 1994
106. Loomes LM, Uemura K, Childs RA, et al: Erythrocyte receptors for *Mycoplasma pneumoniae* are sialylated oligosaccharides of Ii antigen type. *Nature* 307:560, 1984
107. Sharara AI, Hillsley RE, Wax TD, et al: Paroxysmal cold hemoglobinuria associated with non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J* 87:397, 1994
108. Rosse WF: The spleen as a filter. *N Engl J Med* 317:704, 1987
109. Lu HC, Shih RD, Marcus S, et al: Pseudomethemoglobinemia: a case and review of sulfhemoglobinemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:803, 1998
110. Coleman MD, Coleman NA: Drug-induced methaemoglobinaemia: treatment issues. *Drug Saf* 14:394, 1996
111. Valentine WN, Paglia DE, Fink K, et al: Lead poisoning: association with hemolytic anemia, basophilic stippling, erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency, and intraerythrocytic accumulation of pyrimidines. *J Clin Invest* 58:926, 1976
112. Carton JA, Maradona JA, Arribas JM: Acute-subacute lead poisoning: clinical findings and comparative study of diagnostic tests. *Arch Intern Med* 147:697, 1987
113. Shurin SB, Anderson P, Zollinger J, et al: Pathophysiology of hemolysis in infections with *Hemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest* 77:1340, 1986

114. Van Spronsen DJ, Breed WPM: Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol* 92:218, 1996
115. Looareesuwan S, Merry AH, Phillips RE, et al: Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients. *Br J Haematol* 67:473, 1987
116. Krause PJ, Spielman A, Telford SR III, et al: Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* 339:160, 1998
117. Owen JS, Brown DJC, Harry DS, et al: Erythrocyte echinocytosis in liver disease. *J Clin Invest* 76:2275, 1985
118. Allen DW, Manning N: Cholesterol-loading of membranes of normal erythrocytes inhibits phospholipid repair and arachidonoyl-CoA:1-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine acyl transferase: a model of spur cell anemia. *Blood* 87:3489, 1996
119. Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al: Deposition of terminal C5b-complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 318:408, 1988
120. Schrier SL: The red cell membrane and its abnormalities. *Recent Advances in Haematology*. Hoffbrand AV, Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982
121. Rosse WF: The glycolipid anchor of membrane surface proteins. *Semin Hematol* 30:219, 1993
122. Swartz RS: PIG-A: the target gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 330:283, 1994
123. Weatherall DJ: The molecular genetics of haemoglobin—the thalassemias. *Recent Advances in Haematology*. Hoffbrand AV, Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982

Figuras

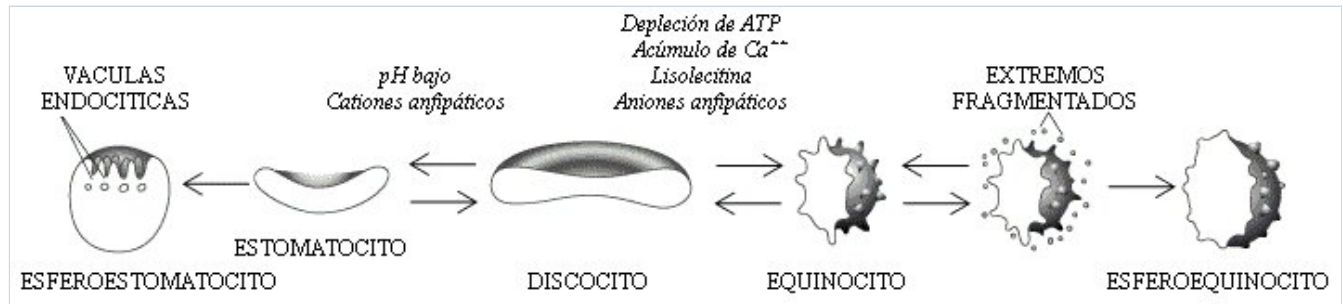


Figura 1 Cambios en la forma del eritrocito El eritrocito normal, o discocito, sufre cambios de forma como respuesta a situaciones creadas por el tratamiento con ciertos agentes. La mayor parte de los cambios son reversibles si los agentes inductores se eliminan antes de la pérdida permanente de materiales de la membrana.

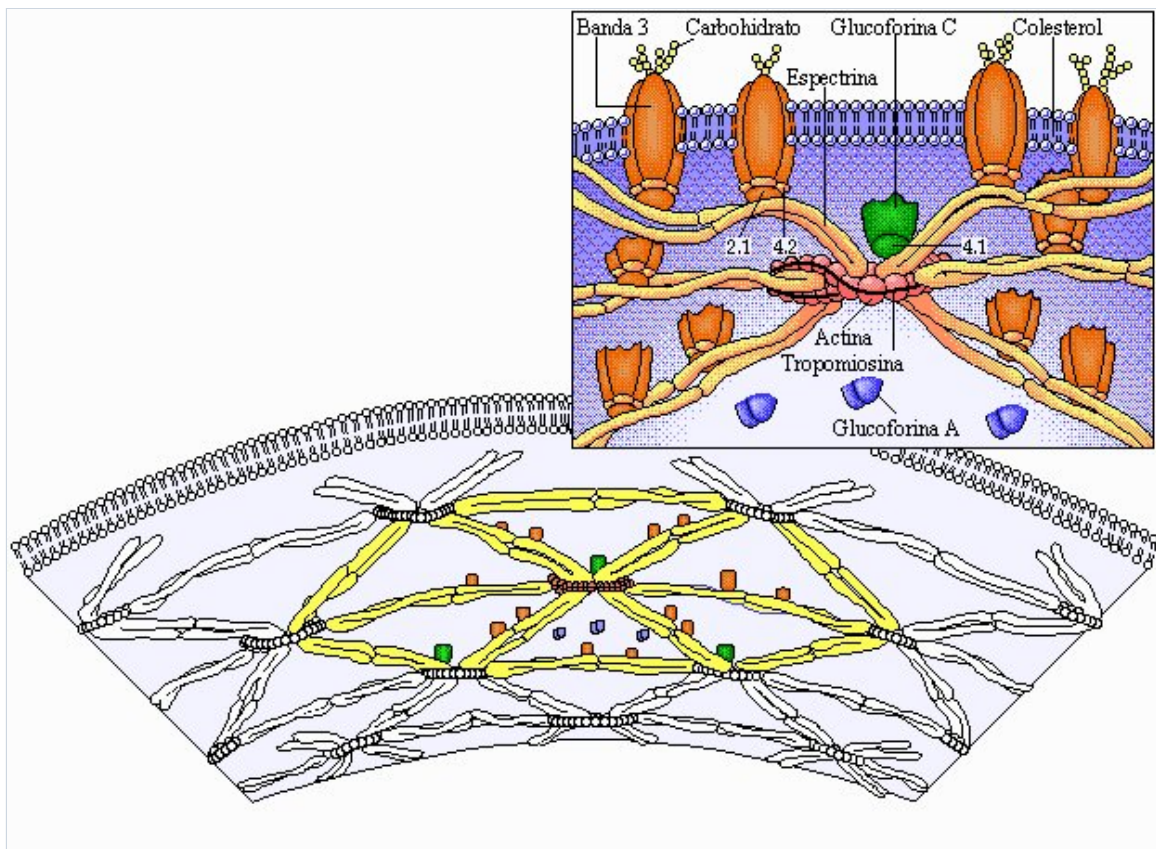


Figura 2 Proteínas de la membrana del eritrocito La banda 3, el canal de transporte de aniones (naranja), y las otras proteínas estructurales glucoforina A (no se muestra), glucoforina B (no se muestra) y glucoforina C abarcan la membrana del glóbulo rojo humano. A estas proteínas estructurales se unen cadenas laterales de carbohidratos externos ramificados, que llevan los antígenos de grupo sanguíneo y diversos receptores celulares. Las cabezas polares hidrofílicas de las moléculas de fosfolípidos que constituyen la bicapa se orientan hacia la superficie externa o hacia el citosol de la célula, mientras que las cadenas lateral hidrofóbicas de los ácidos grasos se dirigen hacia el interior de la bicapa. El colesterol, una molécula planar rígida, se encuentra intercalado entre las cadenas de ácidos grasos. La banda 3 fija las proteínas periféricas hemoglobina (Hb) y la enzima glucolítica gliceraldehído-3 fosfato deshidrogenasa (G3PD) en la superficie orientada hacia el citosol. La espectrina (amarillo), la actina (rojo) y la banda 4.1 (verde claro) forman una red intrincada en la superficie interna de la membrana. Los heterodímeros de espectrina, compuestos de una cadena alfa y una beta, se asocian para formar heterotetrámeros. La figura inferior muestra la red hexagonal del citoesqueleto en la superficie interna de la membrana celular. La banda 2.1 (ankirina) une la proteína integral banda 3 al citoesqueleto periférico a través de la cadena β de la espectrina. La glucoforina C y la banda 4.1 proporcionan enlaces adicionales.

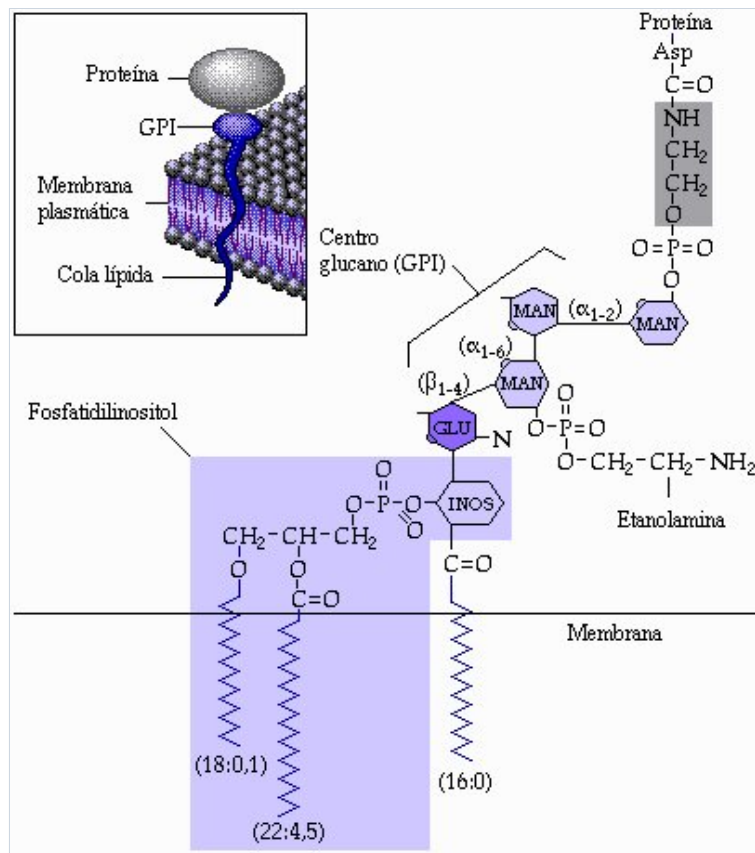


Figura 3 Molécula glucosil-fosfatidilinositol Se muestra un diagrama de la molécula glucosil-fosfatidilinositol (GPI), que proporciona un sitio de anclaje para gran cantidad de proteínas que tienen funciones biológicas cruciales en las superficies de las membranas.

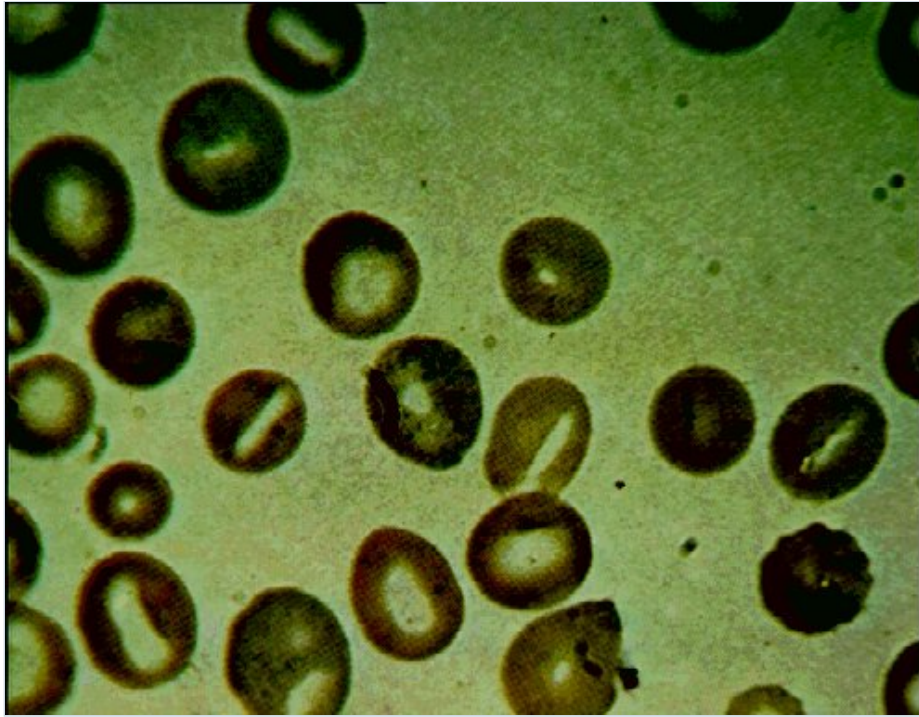


Figura 4a Cambios morfológicos de los eritrocitos: frotis (a) Los estomatocitos se identifican por áreas hendidas de palidez central; el frotis también muestra microesferocitos, que son una etapa avanzada de la estomatocitosis. En el examen con microscopio electrónico de barrido, o en el estudio de preparaciones en fresco, se demuestra que los microesferocitos corresponden a estomatocitos. En la esferocitosis hereditaria y en la anemia hemolítica autoinmune, así como en otros padecimientos caracterizados por pérdida relativamente selectiva de material de la membrana o aumento en el volumen celular, se observan microesferocitos. (b) La tinción supravital de eritrocitos muestra cuerpos de Heinz aislados y múltiples que se tiñen de azul dentro de eritrocitos teñidos en contraste. También puede utilizarse microscopía de fase para demostrar los cuerpos de Heinz. (c) En un frotis de un paciente con eliptocitosis hereditaria se observan eliptocitos.

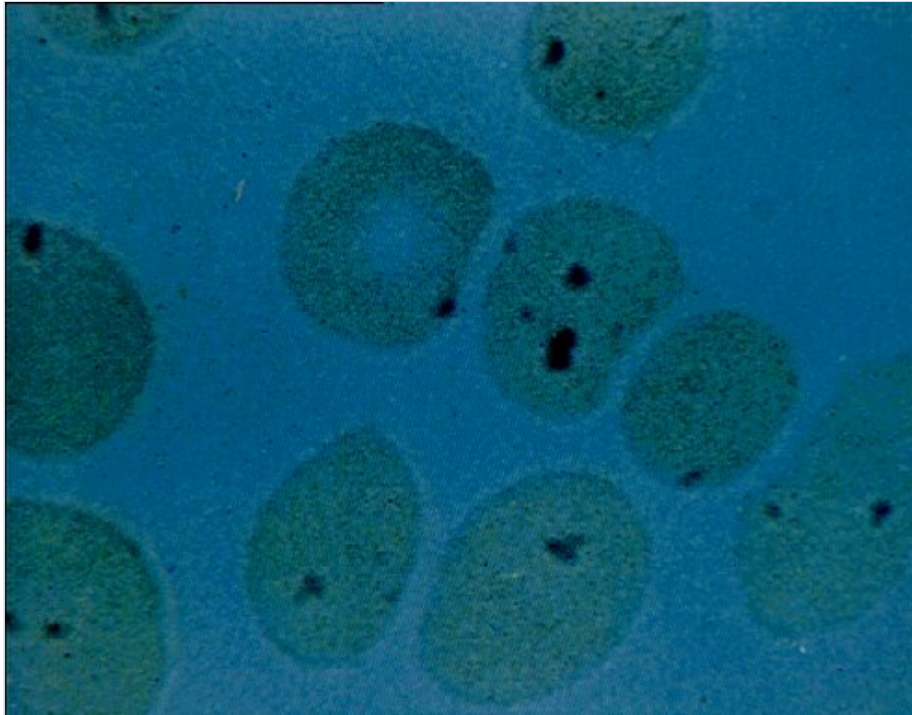


Figura 4b Cambios morfológicos de los eritrocitos: frotis (a) Los estomatocitos se identifican por áreas hendidas de palidez central; el frotis también muestra microesferocitos, que son una etapa avanzada de la estomatocitosis. En el examen con microscopio electrónico de barrido, o en el estudio de preparaciones en fresco, se demuestra que los microesferocitos corresponden a estomatocitos. En la esferocitosis hereditaria y en la anemia hemolítica autoinmune, así como en otros padecimientos caracterizados por pérdida relativamente selectiva de material de la membrana o aumento en el volumen celular, se observan microesferocitos. (b) La tinción supravital de eritrocitos muestra cuerpos de Heinz aislados y múltiples que se tiñen de azul dentro de eritrocitos teñidos en contraste. También puede utilizarse microscopía de fase para demostrar los cuerpos de Heinz. (c) En un frotis de un paciente con eliptocitosis hereditaria se observan eliptocitos.

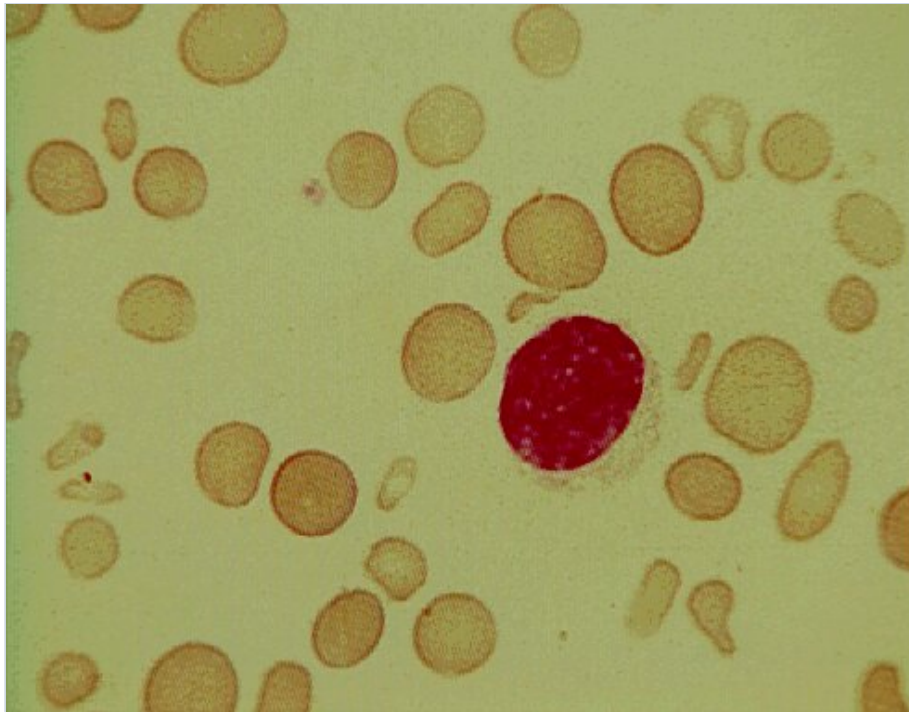


Figura 4c Cambios morfológicos de los eritrocitos: frotis (a) Los estomatocitos se identifican por áreas hendidas de palidez central; el frotis también muestra microesferocitos, que son una etapa avanzada de la estomatocitosis. En el examen con microscopio electrónico de barrido, o en el estudio de preparaciones en fresco, se demuestra que los microesferocitos corresponden a estomatocitos. En la esferocitosis hereditaria y en la anemia hemolítica autoinmune, así como en otros padecimientos caracterizados por pérdida relativamente selectiva de material de la membrana o aumento en el volumen celular, se observan microesferocitos. (b) La tinción supravital de eritrocitos muestra cuerpos de Heinz aislados y múltiples que se tiñen de azul dentro de eritrocitos teñidos en contraste. También puede utilizarse microscopía de fase para demostrar los cuerpos de Heinz. (c) En un frotis de un paciente con eliptocitosis hereditaria se observan eliptocitos.

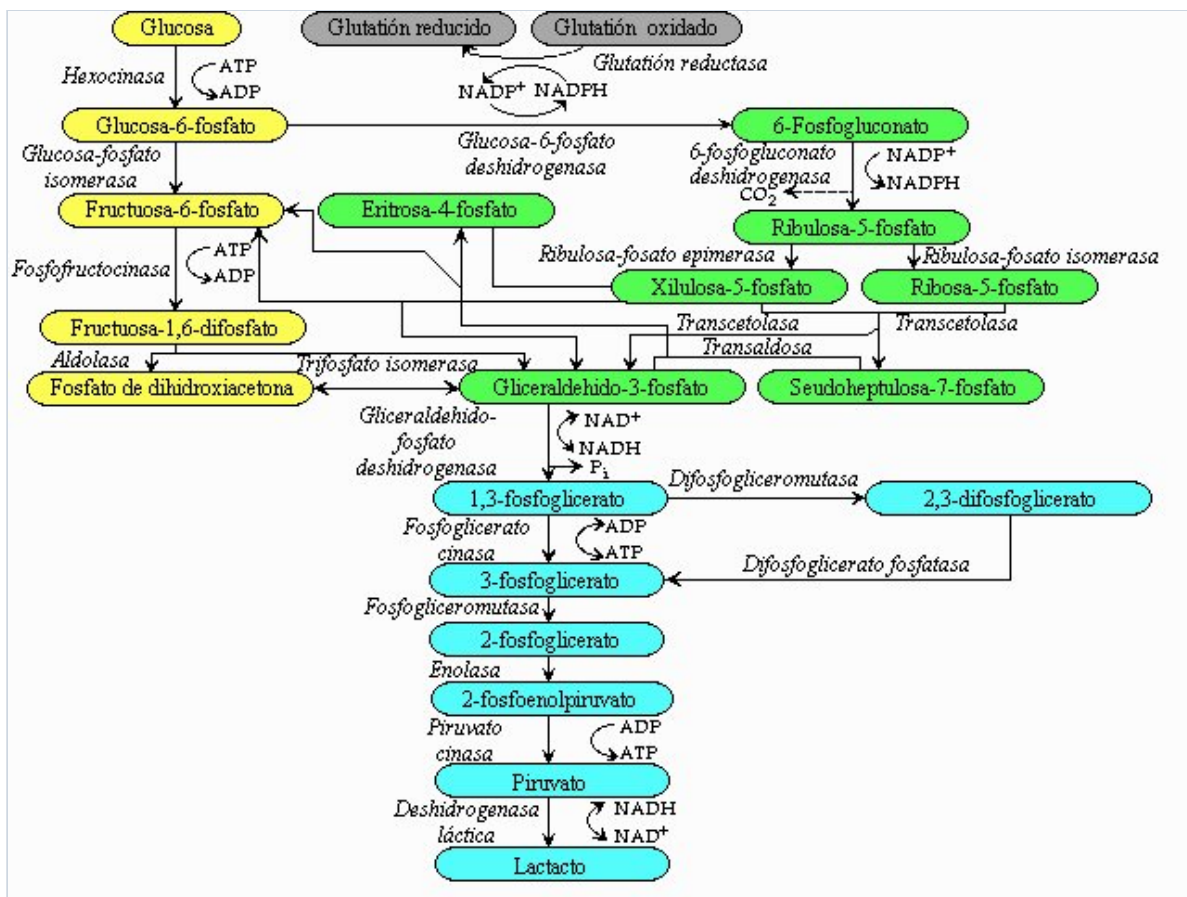


Figura 5 Metabolismo de la glucosa en el eritrocito El metabolismo de la glucosa en el eritrocito produce energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) y capacidad reductora en forma de NADH y NADPH. La formación de NADPH está ligada a la producción de glutatión reducido, que protege a la hemoglobina contra la oxidación. El 2,3-DPG, molécula que facilita el reparto de oxígeno a los tejidos, es un intermediario glucolítico.

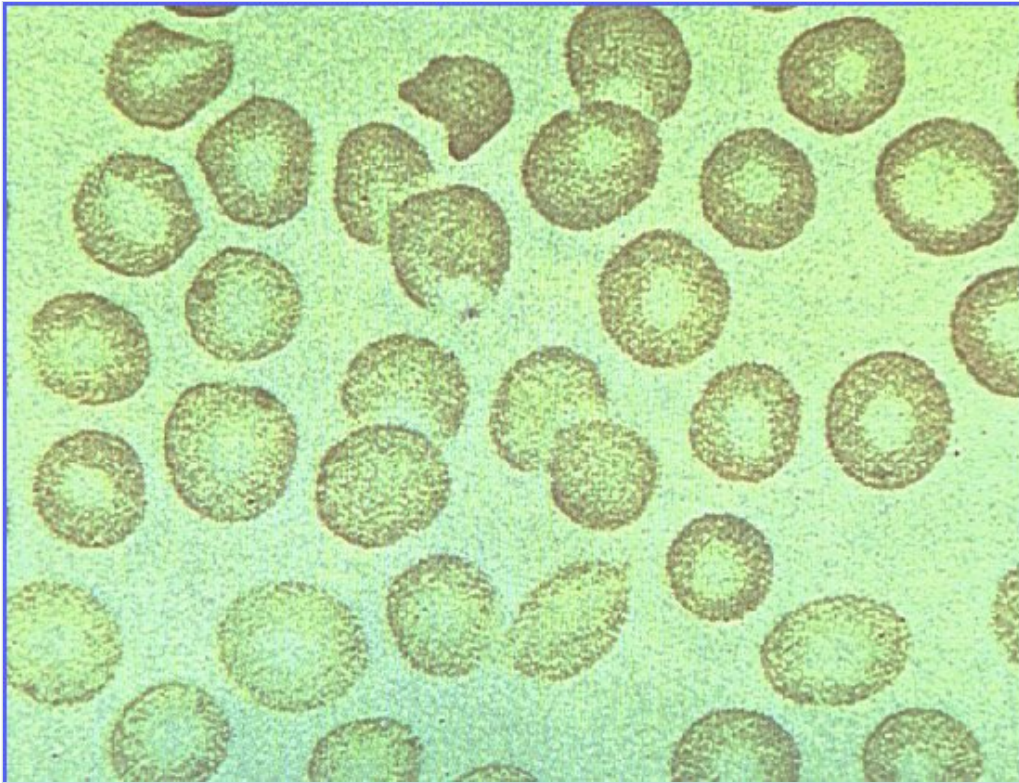


Figura 6 Eritrocitos en hemiámpula Las células mordidas, en hemiámpula, indican ataque oxidativo que ha ocasionado hemólisis por oxidación.

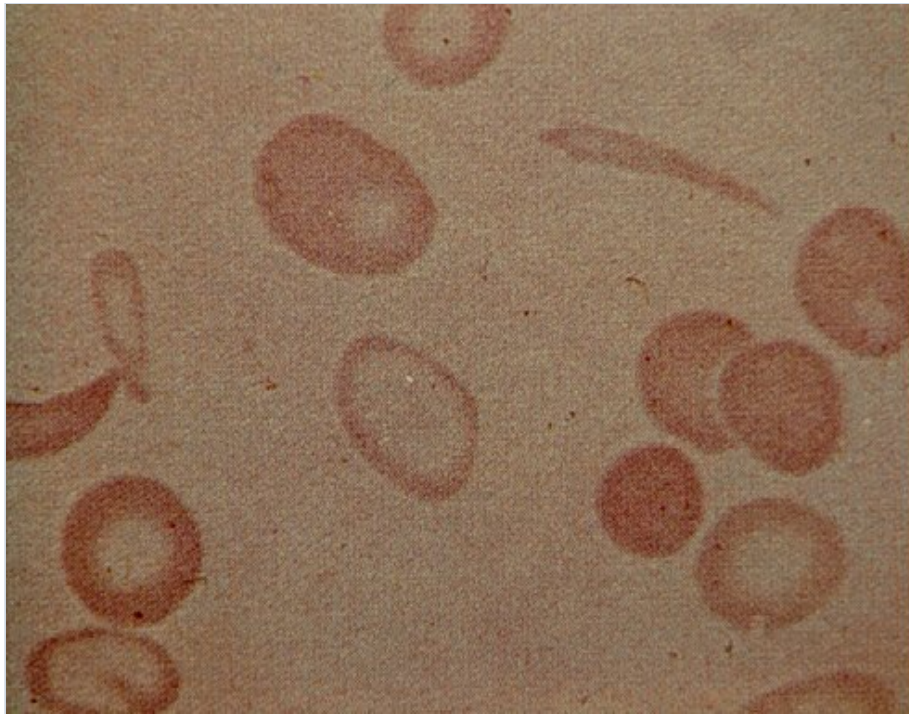


Figura 7a Frotis en anemia de células falciformes y talasemia (a) La anemia de células falciformes se caracteriza por células falciformes muy distorsionadas, incluyendo formas alargadas. (b) También se observan células en diana en diversas condiciones, incluyendo hipocromía causada por deficiencia de hierro, hemoglobinopatías como las variedades de hemoglobina C y las talasemias y hepatopatías. (c) La anemia de Cooley, o talasemia mayor, se caracteriza por hipocromía notable, formación de células en diana, variaciones en el tamaño y en la forma de los eritrocitos y eritrocitos nucleados.

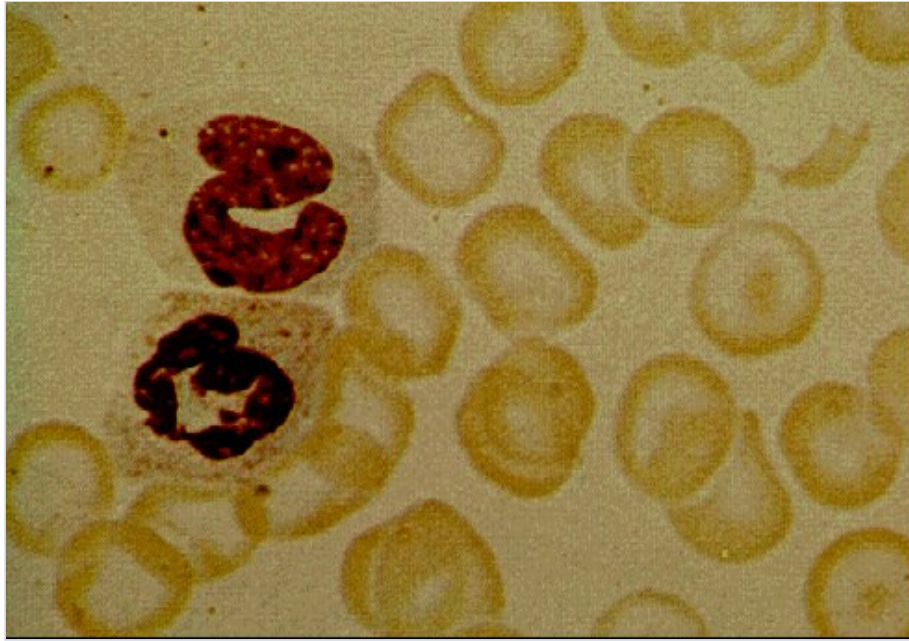


Figura 7b Frotis en anemia de células falciformes y talasemia (a) La anemia de células falciformes se caracteriza por células falciformes muy distorsionadas, incluyendo formas alargadas. (b) También se observan células en diana en diversas condiciones, incluyendo hipocromía causada por deficiencia de hierro, hemoglobinopatías como las variedades de hemoglobina C y las talasemias y hepatopatías. (c) La anemia de Cooley, o talasemia mayor, se caracteriza por hipocromía notable, formación de células en diana, variaciones en el tamaño y en la forma de los eritrocitos y eritrocitos nucleados.

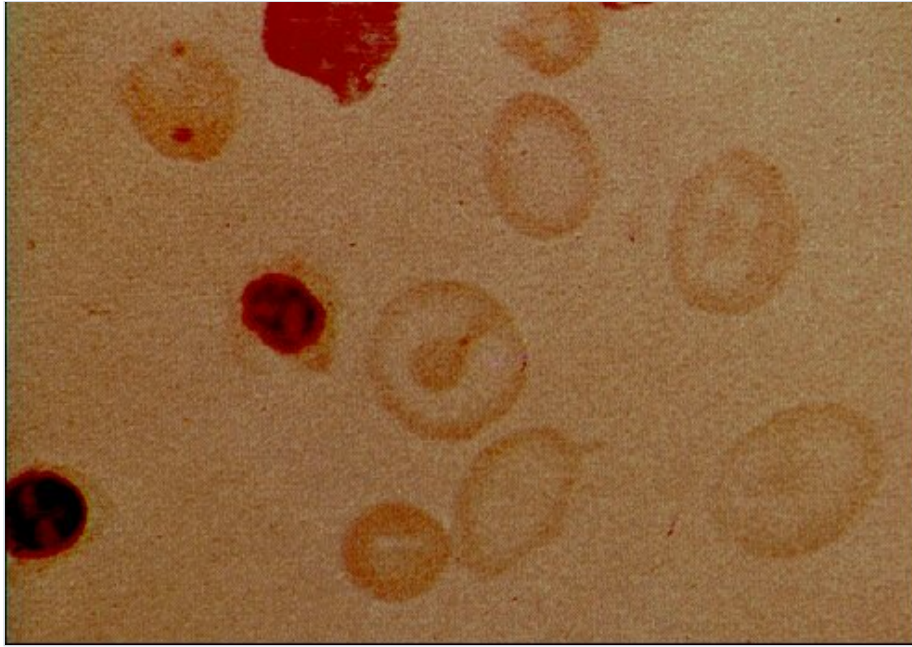


Figura 7c Frotis en anemia de células falciformes y talasemia (a) La anemia de células falciformes se caracteriza por células falciformes muy distorsionadas, incluyendo formas alargadas. (b) También se observan células en diana en diversas condiciones, incluyendo hipocromía causada por deficiencia de hierro, hemoglobinopatías como las variedades de hemoglobina C y las talasemias y hepatopatías. (c) La anemia de Cooley, o talasemia mayor, se caracteriza por hipocromía notable, formación de células en diana, variaciones en el tamaño y en la forma de los eritrocitos y eritrocitos nucleados.

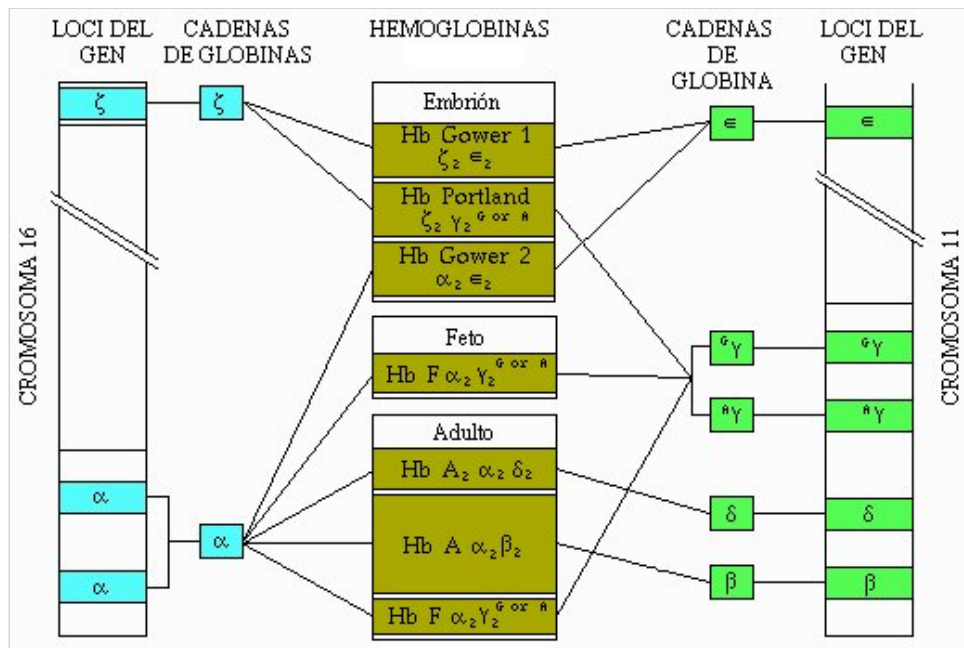


Figura 8 Codificación de las cadenas de globina. Los genes que codifican las cadenas alfa y no alfa de globina que se unen para formar el tetrámero de hemoglobina están en dos cromosomas diferentes, el cromosoma 16 y el cromosoma 11, respectivamente. Los genes alfa se encuentran en loci duplicados. Se han descrito seis especies diferentes de hemoglobina normal. Tres de estas hemoglobinas se sintetizan sólo durante etapas embrionarias del desarrollo (Gower 1, Portland, y Gower 2). La HbF predomina durante el desarrollo fetal, y una pequeña cantidad se sigue sintetizando en la vida adulta. La HbA y HbA₂ constituyen las formas principales de hemoglobina del desarrollo. En el embrión, las cadenas sigma se combinan con cadenas épsilon para formar Hb Gower1 y con cadenas gama y para dar Hb Portland; las cadenas alfa y epsilon se unen para formar Hb Gower 2. Existen dos variedades de cadenas gama que se derivan de loci separados y que difieren en un solo aminoácido; la G gama contiene glicina en la posición 136, mientras que la A gama contiene alanina en esa misma posición. Los genes que codifican las otras cadenas no alfa, beta y delta, que se requieren para la síntesis de las hemoglobinas del adulto, se activan en el desarrollo fetal tardío. No se conocen del todo los mecanismos que regulan de manera tan precisa esta secuencia coordinada de cambios en la producción de hemoglobina; alguna evidencia sugiere que segmentos intermedios de ADN, localizados entre los genes de la hemoglobina, pueden controlar las velocidades relativas de síntesis de los productos de los genes adyacentes. 123

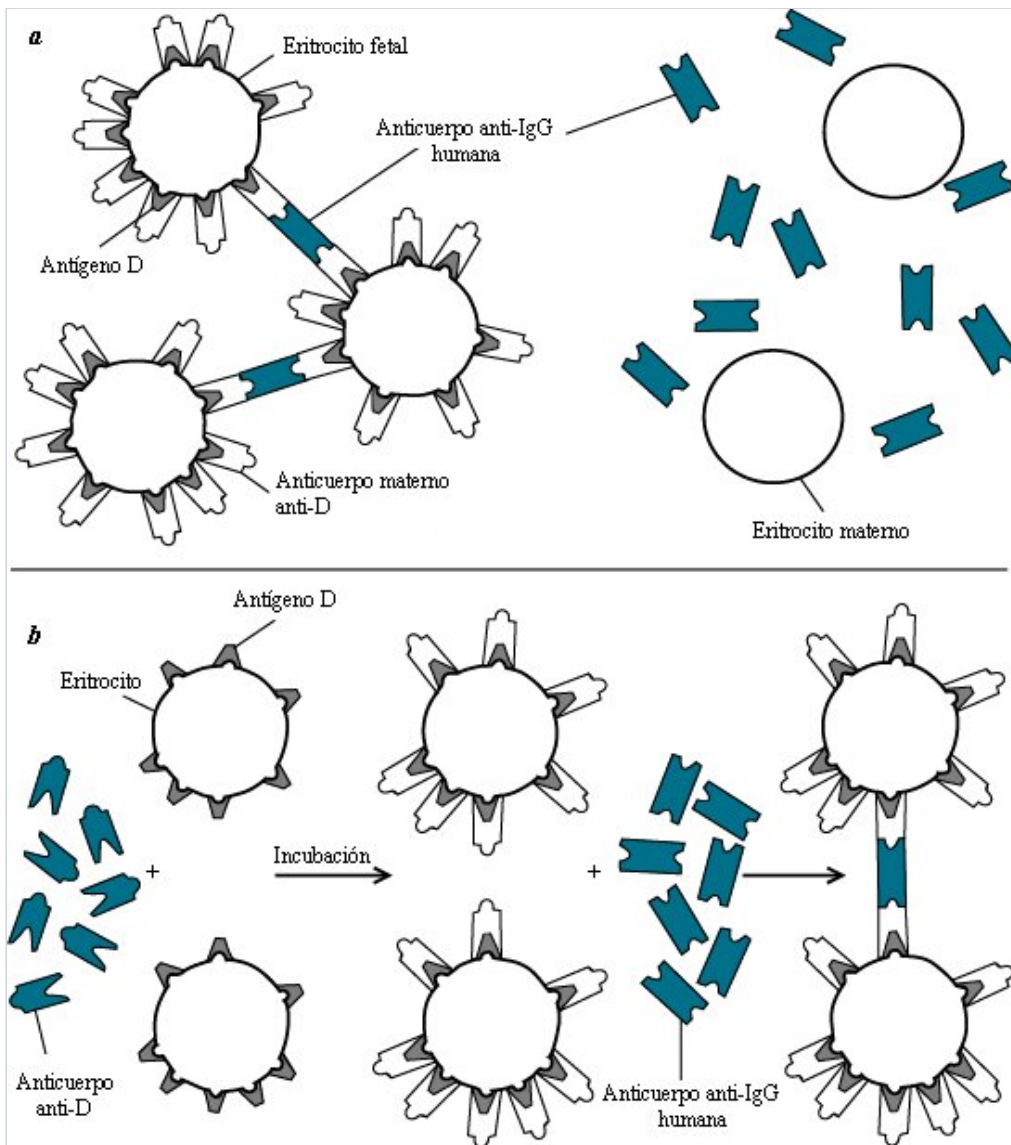


Figura 9 Prueba de Coombs La prueba de Coombs detecta la presencia de anticuerpos humanos o componentes del complemento sobre eritrocitos, o la presencia de anticuerpos en el suero. La prueba es útil para diagnosticar enfermedad hemolítica por Rh del recién nacido, hemólisis autoinmune o reacciones transfusionales hemolíticas potenciales. La figura ilustra la enfermedad hemolítica por Rh del recién nacido. (a) En la prueba de Coombs directa se muestran los eritrocitos fetales con antígeno D unido a su superficie. El anticuerpo materno anti-D se une a los eritrocitos fetales en los sitios donde se encuentra el antígeno D in utero. El antisuero de Coombs, que contiene anticuerpo contra la IgG humana, se une al anti-D en una muestra de eritrocitos fetales lavados, haciendo que se agrupen (reacción positiva). Los eritrocitos maternos lavados, que no tienen antígenos D, no tendrán anticuerpo anti-D unido y por lo tanto no se agruparán con el suero de Coombs (reacción negativa). (b) En la prueba de Coombs indirecta se añade suero materno o fetal a los eritrocitos de otra persona o a paneles de eritrocitos de especificidad antigénica conocida; entonces se añade antisuero de Coombs. En este caso hay aglutinación sólo si el suero de prueba, como el suero materno, contiene anticuerpo anti-D y si los eritrocitos elegidos tienen el antígeno D. Se usa prueba directa de Coombs para detectar moléculas de inmunoglobulinas ya unidas a los eritrocitos, como las que se encuentran en los eritrocitos fetales de enfermedad hemolítica por Rh del neonato o en la anemia hemolítica autoinmune. Por lo tanto, la prueba se hace con eritrocitos

lavados en forma cuidadosa. La prueba de Coombs indirecta se usa para determinar si hay anticuerpos específicos en una muestra de suero, y se lleva a cabo en el suero del paciente.

V POLICITEMIAS

DRA. VIRGINIA C. BROUDY

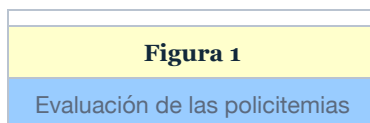
Clasificación de las policitemias

La policitemia, también denominada eritrocitosis, es el aumento en el número de eritrocitos circulantes por volumen de sangre, que se refleja por aumento del hematocrito o de la concentración de hemoglobina. Existen tres categorías principales de policitemia: (1) policitemia relativa, (2) policitemia secundaria, y (3) policitemia primaria, o policitemia vera.

En la policitemia relativa la masa eritrocitaria es normal, pero el volumen del plasma está disminuido. La policitemia secundaria está causada por elevación en la concentración sérica de eritropoyetina y puede deberse a diversos trastornos, por ejemplo la presencia de hemoglobina de alta afinidad que no oxigena los tejidos con eficacia, causando hipoxia tisular y mayor producción de eritropoyetina. La policitemia vera es un trastorno neoplásico de los eritrocitos caracterizado por sobreproducción autónoma de eritrocitos, y con frecuencia de leucocitos y plaquetas.

Evaluación inicial

El aumento en la concentración de hemoglobina o del hematocrito justifica una evaluación inmediata para investigar la naturaleza de la policitemia y su causa posible [ver figura 1]. Debe realizarse una historia clínica y examen físico, investigando el antecedente familiar de policitemia y los resultados de los hematocritos durante los años previos. Cuando es posible deben buscarse también los valores de hematocrito durante la adolescencia o el inicio de la edad adulta. Son importantes los datos que sugieran enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa o síndrome de apnea del sueño, y se investigará la presencia o ausencia de esplenomegalia. Los resultados de una biometría hemática completa son indispensables, incluyendo la cuenta de plaquetas y diferencial de leucocitos. La presencia de leucocitosis, trombocitosis, leucocitos circulantes inmaduros o aumento en los basófilos, son sugestivos de policitemia vera y van en contra de causas secundarias de eritrocitosis.



Un hombre con un hematocrito de 60 por ciento o más¹ o una mujer con hematocrito de 57 por ciento o más, casi siempre tienen un aumento verdadero en la masa eritrocitaria (i.e., policitemia primaria o secundaria). Si el hematocrito del paciente está por debajo de esos valores pero sobre lo normal, debe hacerse un estudio de la

masa eritrocitaria para definir si está en realidad aumentada. Para realizar este estudio se marca una muestra de los eritrocitos del paciente con cromo radioactivo (Cr^{51}) ex vivo y se reinyecta al paciente. Se obtiene después una segunda muestra para cuantificar la concentración de eritrocitos marcados entre los eritrocitos no marcados. En forma paralela, se administra al paciente una inyección de albúmina marcada con yodo radioactivo (I^{125}) para medir el volumen plasmático. Los resultados de la determinación de la masa eritrocitaria marcada con Cr^{51} identifican si el paciente tiene policitemia relativa por contracción del volumen plasmático o policitemia verdadera (i.e., primaria o secundaria) por aumento en la masa de eritrocitos. Una vez que se demuestra un aumento relativo o absoluto en la masa de eritrocitos debe determinarse el diagnóstico exacto [ver figura 1].

Policitemia relativa

La policitemia relativa también se conoce como síndrome de Gaisböck por la primera descripción clínica. Los pacientes con policitemia relativa suelen ser varones de edad media, obesos, e hipertensos, en ocasiones fumadores intensos.^{2,3} Con frecuencia inician los síntomas a los 45 a 55 años de edad, una década menos que la típica para policitemia vera [ver adelante, Policitemia vera]. En la mayoría de las series el 80 a 90 por ciento de los pacientes con policitemia vera son varones.^{2,3} Se ha calculado que el 0.5 a 0.7 por ciento de la población masculina normal en los Estados Unidos tiene policitemia relativa.⁴ El uso de diuréticos para el tratamiento de la hipertensión puede exacerbar la deficiencia en el volumen plasmático, y los niveles altos de carboxihemoglobina inducidos por el tabaquismo o la hipoxemia también pueden influir. La policitemia relativa suele ser leve (hematocrito menor de 55 por ciento). Es importante tener en cuenta el diagnóstico y medir la masa eritrocitaria y el volumen plasmático en pacientes con hematocrito menor del 60 por ciento [ver figura 1] para evitar una investigación extensa y al final frustrante de otras causas de policitemia. Los pacientes con policitemia relativa pertenecen a dos grupos principales: (1) los que tienen masa eritrocitaria normal y disminución clara en el volumen plasmático y (2) los que tienen masa eritrocitaria en el rango superior del normal y volumen plasmático en el límite inferior normal.⁴ El hematocrito se normaliza después de cierto tiempo en alrededor de la tercera parte de los pacientes.

Policitemia secundaria

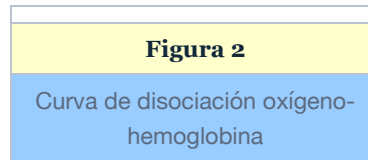
AUMENTO APROPIADO EN LA PRODUCCION DE ERITROPOYETINA

Puede ocurrir policitemia cuando la producción de eritropoyetina aumenta como resultado de una compensación adecuada en presencia de hipoxia tisular generalizada. Ocurre hipoxia tisular con la vida a altitud elevada, la presencia de hemoglobina de alta afinidad, la enfermedad cardiopulmonar, el síndrome de obesidad-hipoventilación, la apnea obstructiva del sueño y los niveles elevados de carboxihemoglobina.

Vida a altitud elevada

En 1890 el médico francés Viault visitó un pueblo pequeño en los Andes a 15,000 pies de altura, y realizó la observación histórica de que su cuenta eritrocitaria aumentó de 5×10^6 células/mm³ a 8×10^6 células/mm³ durante un periodo de varias semanas.⁵ Después se observó que el hematocrito de las personas que viven a mayor altura es un poco mayor que el de los que viven a nivel del mar. La adaptación humana inicial a la altitud incluye aumento en la frecuencia respiratoria, en el gasto cardiaco y en la concentración de 2,3-difosfoglicerato para facilitar la liberación de oxígeno de la hemoglobina en los tejidos [ver figura 2]. Seis a 24 horas después de que la

persona asciende aumenta la concentración de eritropoyetina, lo que causa reticulocitosis a las 24 a 48 horas.⁶ Varios días después la concentración de eritropoyetina se normaliza, pero se mantiene el aumento del hematocrito. Además del aumento en la masa eritrocitaria, en los residentes de grandes alturas puede encontrarse una reducción moderada en el volumen plasmático.⁷



Hemoglobina de alta afinidad

La hemoglobina de alta afinidad es causada por la sustitución de un solo aminoácido en la cadena alfa o, con más frecuencia, en la cadena b de la globina, lo que impide el cambio de conformación normal durante la unión y liberación del oxígeno.⁸ Esto provoca una menor capacidad para liberar oxígeno en los tejidos, con hipoxia subsecuente. El estímulo hipóxico es captado por el riñón, que aumenta la producción de eritropoyetina, provocando policitemia. Se han descrito más de 40 mutaciones individuales que causan hemoglobinas de alta afinidad.⁸ Estas suelen ser familiares y se heredan en forma autosómica dominante, pero en ocasiones son resultado de una mutación espontánea. Las biometrías hemáticas previas de un paciente pueden ser de gran utilidad porque el enfermo con hemoglobina de alta afinidad debe tener evidencia de policitemia de por vida. El hematocrito de los pacientes con hemoglobina de alta afinidad casi siempre es menor de 60 por ciento, y las cuentas de leucocitos y plaquetas son normales. Debe medirse la presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada al 50 por ciento (P_{50}), que estará reducida en los pacientes con hemoglobina de alta afinidad [ver figura 2]. Por lo general no es útil obtener una electroforesis de hemoglobina porque muchas de las mutaciones que causan hemoglobinas de alta afinidad son silenciosas desde el punto de vista electroforético. La policitemia en estos pacientes está regulada fisiológicamente para optimizar la oxigenación tisular. Los pacientes con hemoglobina de alta afinidad no suelen tener síntomas de hiperviscosidad, y no requieren tratamiento.

Hipoxia tisular causada por enfermedad cardiopulmonar

A diferencia de la policitemia causada por hemoglobinas de alta afinidad, en la que el defecto primario consiste en un aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos, la policitemia causada por defectos cardiopulmonares es causada por deficiente carga de oxígeno en los pulmones. Las cardiopatías congénitas cianógenas (v.gr., complejo de Eisenmenger, corazón univentricular y tetralogía de Fallot) pueden acompañarse de policitemia importante.⁹ El hematocrito puede variar de 60 a 75 por ciento, y existen signos francos de hiperviscosidad, incluyendo cefalea, mareo, alteraciones visuales, fatiga, parestesias y menor agudeza mental.^{9,10} Un estudio de 124 adultos con cardiopatía congénita cianógena sugirió que pueden identificarse desde el punto de vista clínico dos grupos de pacientes.¹⁰ Uno tiene eritrocitosis compensada, y mantiene un hematocrito estable (aunque elevado) sin síntomas de hiperviscosidad muy importantes. Un segundo grupo tiene eritrocitosis descompensada, que se caracteriza por hematocrito que se incrementa e hiperviscosidad sintomática.^{8,10} Es notable que en este estudio no se observaron eventos cerebrovasculares a pesar de lo elevado de los hematocritos.¹⁰ Las investigaciones sobre los efectos hemodinámicos de reducir el hematocrito en pacientes con cardiopatía congénita cianógena han demostrado un aumento en la capacidad de ejercicio máximo, en el gasto cardíaco y en la captación de oxígeno

por los tejidos durante el ejercicio.¹¹ Un enfoque práctico de tratamiento consiste en flebotomizar con cuidado a los pacientes con cardiopatía congénita cianógena que tienen un hematocrito mayor del 65 por ciento y que causa síntomas de hiperviscosidad.¹⁰ La magnitud de la flebotomía dependerá de los síntomas del paciente. Debe excluirse deshidratación aguda que exacerbe la policitemia antes de realizar la flebotomía, y el volumen de sangre que se extrae se repondrá con solución salina isotónica.¹⁰

La EPOC severa puede asociarse con policitemia, aunque por lo general predominan los síntomas clínicos de la primera. En pacientes que continúan fumando, tanto la hipoxemia como el aumento en la concentración de carboxihemoglobina pueden contribuir al desarrollo de la policitemia (ver adelante). La reducción del hematocrito en los pacientes con policitemia importante (hematocrito promedio de 59.6 por ciento) causada por EPOC mejora la circulación cerebral y alivia los síntomas de cefalea y mareo atribuibles a la hiperviscosidad.¹² También se ha reportado mejoría muy importante en el estado de alerta después de la flebotomía en pacientes que tenían un hematocrito previo de 61.3 por ciento.¹³ El análisis de la tolerancia al ejercicio tanto antes como después de la flebotomía mostró un aumento en la duración del ejercicio y el consumo máximo de oxígeno en pacientes con EPOC que tenían un hematocrito inicial mayor de 55 por ciento.¹⁴ Por estos motivos debe realizarse flebotomía en los pacientes con EPOC y síntomas atribuibles a la policitemia.

Síndrome de obesidad-hipoventilación

El síndrome de obesidad-hipoventilación también se conoce como síndrome de Pickwick en referencia a la astuta descripción de Charles Dickens del chico obeso con somnolencia diurna excesiva.¹⁵ Los pacientes con este síndrome suelen ser obesos (con peso corporal mayor del 120 por ciento del ideal) y tienen hipoxemia e hipercapnia, en parte por bloqueo de la respuesta ventilatoria a estos estímulos.¹⁶ Algunos de estos pacientes tienen también un componente de apnea obstructiva del sueño (ver adelante). La hipoxemia proporciona el estímulo para la mayor producción de eritropoyetina y la policitemia. Otras características clínicas asociadas con el síndrome de obesidad-hiperventilación son la hipersomnolencia nocturna y el cor pulmonale. El tratamiento puede incluir pérdida de peso y tratamiento con progesterona para mejorar el estímulo respiratorio central.

Apnea obstructiva del sueño

Se calcula que el síndrome de apnea obstructiva del sueño se presenta en el cuatro y dos por ciento de los varones y mujeres de edad media, respectivamente.¹⁷ El síndrome consiste en episodios recurrentes de colapso de las vías respiratorias superiores durante el sueño, que obstruyen el paso del aire, con lo que se presenta hipoxemia nocturna intermitente.¹⁸ Puede haber historia de ronquidos que alternan con periodos de silencio que duran de 10 segundos a un minuto, seguido de ruidos de ahogamiento. La fragmentación del sueño causa somnolencia diurna excesiva y menor desempeño laboral. El hematocrito puede estar un poco aumentado,¹⁹ y debe pensarse en esta posibilidad en los pacientes con policitemia inexplicable.²⁰ La polisomnografía nocturna puede establecer el diagnóstico. El tratamiento puede incluir pérdida de peso, presión positiva continua a las vías respiratorias por vía nasal y cirugía^{18,21,22}.

Aumento en los niveles de carboxihemoglobina

La exposición crónica a monóxido de carbono causa niveles altos de carboxihemoglobina. El monóxido de carbono se une a la hemoglobina con una afinidad 210 veces mayor que la del oxígeno, disminuyendo así la

cantidad de hemoglobina disponible para transportar oxígeno.²³ La unión de monóxido de carbono aumenta también la afinidad del resto de los grupos hem por el oxígeno, desplazando la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la izquierda [*ver figura 2*] y disminuyendo la liberación de oxígeno en los tejidos.²³ Es por estos mecanismos que la exposición crónica a monóxido de carbono puede causar policitemia. Los fumadores de puro y cigarrillos²⁴ y las personas que tienen exposición ocupacional crónica a gases automotrices en áreas mal ventiladas (v.gr., trabajadores de estacionamientos cubiertos, cargadores de trailers) tienen mayor riesgo.

Los síntomas pueden incluir alteraciones neuropsiquiátricas sutiles y exacerbación de la angina de pecho (probablemente por menor aporte de oxígeno al miocardio). El diagnóstico se establece midiendo el porcentaje de carboxihemoglobina en sangre. Debido a que la vida media de la carboxihemoglobina es de alrededor de cuatro horas, la prueba debe hacerse tarde durante el día, cuando el paciente ha fumado su número habitual de cigarrillos o ha pasado varias horas en el ambiente laboral. En un estudio de 22 fumadores con policitemia, la concentración promedio de carboxihemoglobina fue de 11.6 por ciento, cuando el valor normal debe ser menor del uno por ciento.²⁴ Los fumadores policitémicos suelen tener tanto aumento en la masa eritrocitaria como disminución del volumen plasmático.²⁴ Estas alteraciones revierten a los tres meses de suspender el tabaquismo.^{24,25}

AUMENTO INAPROPIADO EN LA PRODUCCION DE ERITROPOYETINA

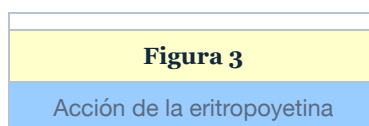
Las policitemias también pueden deberse a aumento en la producción de eritropoyetina como respuesta inadecuada a enfermedades renales y, con menos frecuencia, hepáticas. En la vida adulta, alrededor del 90 por ciento de la producción de eritropoyetina ocurre en el riñón y el 10 por ciento en el hígado. Los mecanismos moleculares de producción no se conocen con exactitud. Sin embargo, se sabe que una proteína hem que fija oxígeno²⁶ en el riñón detecta la hipoxia tisular, lo que provoca aumento en la producción de eritropoyetina por las células intersticiales peritubulares del riñón.²⁷ La producción aumenta por el reclutamiento de células intersticiales peritubulares adicionales para producir eritropoyetina.²⁸ Debido a la complicada regulación de la producción de eritropoyetina en el riñón, la distorsión de la anatomía renal puede causar policitemia. Existen reportes de casos de policitemia asociada a quistes renales, hidronefrosis, glomerulonefritis focal y síndrome de Bartter.²⁹⁻³² Alrededor del 10 por ciento de los pacientes tienen policitemia temporal o persistente después del trasplante renal. Además, las neoplasias primarias del riñón o del hígado pueden provocar policitemia. Se desarrolla policitemia en alrededor del tres por ciento de los pacientes con carcinoma de células renales. Se ha demostrado producción de eritropoyetina por las células de carcinomas renales primarios y de hepatomas.^{26,33,34} En casos raros los hemangiomas del hígado o cerebelo, los fibroides uterinos, los adenomas suprarrenales y los feocromocitomas pueden causar policitemia.³⁵

HIPERSENSIBILIDAD A LA ERITROPOYETINA (POLICITEMIA FAMILIAR CONGENITA)

Se han descrito y estudiado en forma extensa varias familias con policitemia autosómica dominante. En algunas de estas familias se encontró alteración en el receptor de eritropoyetina^{36,37} o en la regulación de la producción de la misma.^{38,39} En otras familias no se ha identificado aún el mecanismo preciso que explica la policitemia.⁴⁰

La eritropoyetina inicia sus efectos biológicos al unirse a un receptor específico⁴¹ que se encuentra en la superficie de las células progenitoras eritroides, las células precursoras y varios otros tipos celulares. La unión con la eritropoyetina desencadena una cascada de eventos, incluyendo la asociación y activación de la proteína-tirosina

cinasa JAK2 [ver figura 3].⁴² La fosforilación tirosina del receptor de eritropoyetina crea sitios de ensamble para otras moléculas de transducción de señales y para la proteína tirosina fosfatasa SH-PTP1, que desfosforila a JAK2 y termina la transducción de señales.⁴³ En una familia finlandesa extensa con policitemia se encontró una mutación puntiforme en el receptor de la eritropoyetina que causó ruptura de 70 aminoácidos en el extremo carboxilo, incluyendo en sitio en el que se une la SH-PTP1 para terminar la señal de transducción.³⁶ Esta mutación vuelve a las células progenitoras eritroides hipersensibles a la eritropoyetina, y pudo contribuir a la obtención de tres medallas de oro en esquí a campo traviesa que obtuvo en los Juegos Olímpicos de 1964 un miembro de esta familia que tenía un hematocrito del 60 por ciento.⁴⁴ En otra familia bien estudiada, una mutación de marco en el receptor de eritropoyetina causó la ruptura del sitio de unión de la SH-PTP1, con hipersensibilidad a la eritropoyetina y policitemia.³⁷



La medición de las concentraciones séricas de eritropoyetina ha sugerido que en algunas familias existe una alteración primaria en el punto umbral del mecanismo censor de oxígeno en el riñón.^{38,39} En estas familias no pudo encontrarse alteración en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y los niveles de eritropoyetina eran inapropiadamente altos para el hematocrito.

USO DE MEDICAMENTOS

El uso de andrógenos, como la testosterona, puede asociarse con policitemia.⁴⁵ Los andrógenos estimulan la producción de eritropoyetina por el riñón. El aumento en el hematocrito suele ser leve, y éste se normaliza dos a tres meses después de suspender los anabólicos. Debido a que en la actualidad se cuenta con eritropoyetina humana recombinante, ha surgido la preocupación de que los atletas de competencia que participan en deportes de resistencia, como ciclismo, esquí a campo traviesa y carrera de fondo, puedan inyectarse esta sustancia para mejorar su rendimiento.⁴⁶ Se ha demostrado que la reinfusión de sangre autóloga justo antes de una carrera acorta los tiempos en las carreras de 10 km,⁴⁷ y varios otros estudios han encontrado que la flebotomía seguida de doping con sangre puede mejorar el rendimiento de corredores y esquiadores.⁴⁸ Puede lograrse un incremento semejante en el hematocrito empleando inyecciones de eritropoyetina. Existe especulación sobre si la muerte súbita de varios ciclistas de competencia entre 1987 y 1990 se relacionó con el abuso de eritropoyetina.^{49,50} El incremento no vigilado en la producción de eritrocitos puede causar policitemia importante que, aunada a la deshidratación inducida por el ejercicio, puede causar consecuencias trágicas. Este uso de la eritropoyetina no es ético, es riesgoso y está prohibido por el Comité Olímpico Internacional.

Policitemia vera

La policitemia vera es un trastorno neoplásico que se origina en una célula tronco hematopoyética pluripotencial. Ocurre en alrededor de cinco a 10 personas por millón (0.0005 a 0.0010 por ciento),⁵¹ es ligeramente más común en hombres que en mujeres (relación hombre: mujer de 1.2:1) y alcanza su incidencia máxima entre los 50 a 75 años de edad.^{52,53} Sin embargo, alrededor del cinco por ciento de los casos se diagnostican en pacientes menores de 40 años.^{52,53}

En un adulto normal la hematopoyesis es policlonal, de modo que las células que circulan en la sangre periférica derivan de múltiples células tronco. Sin embargo, en los pacientes con policitemia vera muchos o todos los eritrocitos, leucocitos y plaquetas circulantes derivan de una célula tronco neoplásica. Esto se demostró en estudios de mujeres con policitemia vera que eran también heterocigotas para la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), que se codifica en el cromosoma X.⁵⁴ En estas pacientes, los neutrófilos, eritrocitos y plaquetas circulantes mostraban solo una de las dos isoenzimas de G6PD, lo que indicaba que las células se originaban de una sola célula tronco, mientras que los fibroblastos de la piel contenían proporciones balanceadas de ambas isoenzimas de G6PD A y B.⁵⁴ Recientemente, el análisis de polimorfismo de ADN ligado al X ha demostrado también la naturaleza clonal de la policitemia vera.⁵⁵

La policitemia vera es un padecimiento de un grupo de padecimientos relacionados de las células tronco denominados trastornos mieloproliferativos, todos de origen clonal. En éstos se incluyen la leucemia mieloide crónica (LMC), la trombocitemia esencial y la metaplasia mieloide agnógena. Las características predominantes de la LMC son leucocitosis dramática, presencia de cromosoma Philadelphia y evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) o a leucemia linfocítica aguda. La trombocitemia esencial se distingue por la trombocitosis predominante sin eritrocitosis o alteraciones citogenéticas de LMC. La metaplasia mieloide agnógena se caracteriza por esplenomegalia masiva acompañada de anemia y un frotis de sangre periférica leucoeritroblástico.

La fisiopatología de la policitemia vera aún no se conoce del todo.⁵⁶ En los adultos normales las células eritroides progenitoras no proliferan en ausencia de eritropoyetina exógena.⁵⁷ Sin embargo, se ha demostrado que las células progenitoras eritroides de los pacientes con policitemia vera desarrollan colonias in vitro incluso cuando no se agrega eritropoyetina al cultivo.^{57,58} Estas observaciones forman la base para una de las pruebas diagnósticas de la policitemia vera, el ensayo endógeno de colonias eritroides.⁵⁹ Los estudios han demostrado que las células eritroides progenitoras de los pacientes con policitemia vera son hipersensibles a los efectos de múltiples citocinas promotoras del crecimiento, incluyendo interleucina-3 y factor de crecimiento semejante a insulina-1.^{60,61} Debido a estos hallazgos y al hecho de que en la policitemia vera pueden afectarse varias líneas celulares, parece poco probable que la mutación en el receptor de una citocina de acción tardía (v.gr., eritropoyetina) pueda explicar la fisiopatología de esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

Durante la década de los 50 y 60, un grupo de pacientes con policitemia vera no tratados tuvieron una supervivencia promedio de alrededor de 18 meses, y la mayoría de las defunciones fueron causadas por eventos cerebrovasculares.⁶² Sin embargo, en la actualidad la supervivencia promedio de los pacientes tratados es de 10 a 15 años.^{63,64} Debido a que la policitemia vera se diagnostica con más frecuencia en los pacientes entre la séptima y la octava década de la vida, la expectativa de vida puede no diferir de la del grupo de población de la misma edad.⁶⁴ Un estudio de pacientes jóvenes con policitemia vera (menores de 40 años) mostró que más del 70 por ciento sobrevivió 15 años después del diagnóstico.⁶⁵

La historia natural de la policitemia vera incluye una fase latente protrombótica relativamente asintomática,⁵³

una fase clínica proliferativa, durante la que se expande la masa de eritrocitos y el paciente puede tener síntomas de hiperviscosidad o hipermetabolismo [ver tabla 1] o trombosis, una fase de deterioro (i.e., metaplasia mieloide pospolicitemia), que se caracteriza por disminución en la producción de eritrocitos y desarrollo de anemia, leucopenia, trombocitopenia, fibrosis medular y hepatoesplenomegalia progresiva. Eventualmente se desarrolla metaplasia mieloide en alrededor del 15 al 20 porciento de los pacientes. La LMA es una complicación natural de la policitemia vera, desarrollándose en alrededor del uno a dos porciento de los pacientes tratados solo con flebotomía,⁶⁶ y también es una complicación de ciertos tratamientos per se [ver adelante, Complicaciones].

Tabla 1 Síntomas en los pacientes con policitemia vera*	
Síntoma	Incidencia (%)
Cefalea	48
Debilidad	47
Prurito	43
Mareo	43
Diaforesis excesiva	33
Síntomas visuales	31
Pérdida de peso	29
Parestesias	29
Disnea	26
Síntomas articulares	26
Molestia epigástrica	24

Síntomas

Aunque ciertos síntomas son comunes a todas las policitemias, otros son más específicos de la policitemia vera⁵² [ver tabla 1]. Muchos pacientes policitémicos tienen cefalea o cambios cognoscitivos vagos, incluyendo cambios en la memoria e incapacidad para realizar cálculos mentales rápidos. Son frecuentes la debilidad y el mareo. El prurito después de un baño o regaderazo caliente es más específico de policitemia vera y puede ser muy molesto. Con menos frecuencia los pacientes con este padecimiento tienen síntomas de hipermetabolismo, incluyendo fiebre, pérdida de peso y sudoración excesiva. La eritromelalgia, el dolor quemante episódico severo y el eritema en dedos de manos y pies se explican por isquemia y sugieren un trastorno mieloproliferativo. Alrededor del 20 porciento de los pacientes con policitemia vera han tenido un evento trombótico arterial o venoso premonitorio.⁵³ En algunos casos los pacientes con policitemia vera están asintomáticos.

Examen físico

El examen físico suele mostrar plétora facial, que es común en todos los pacientes con policitemia real (i.e., primaria o secundaria). Se encuentra esplenomegalia en el 70 porciento de los pacientes con policitemia vera,⁵² que se debe a hematopoyesis extramedular junto con congestión esplénica por eritrocitos, ya que el bazo es la

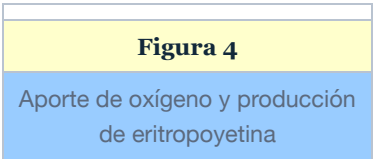
tumba de estas células. Existe hepatomegalia en el 40 por ciento de los casos, que también puede deberse a eritropoyesis extramedular y, en ocasiones, al síndrome de Budd-Chiari. Una tercera parte de los pacientes con policitemia vera tienen hipertensión.

Diagnóstico de laboratorio

La citología hemática completa de los pacientes que presentan policitemia vera de novo suele mostrar elevación del hematocrito. Un hematocrito de 60 o mayor en un hombre, o de 57 o mayor en una mujer, es casi diagnóstico de policitemia primaria o secundaria. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de pérdida de sangre por la vía gastrointestinal en los pacientes con policitemia vera, algunos tienen hematocrito normal. El volumen corpuscular medio de los eritrocitos puede estar disminuido, lo que refleja deficiencia de hierro. Se encuentra leucocitosis en el 45 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico.⁵² El frotis de sangre periférica puede mostrar basofilia discreta y en ocasiones leucocitos inmaduros en la circulación, incluyendo mielocitos y metamielocitos. Alrededor del 65 por ciento de los pacientes con policitemia vera tienen trombocitosis.⁵² Los principales diagnósticos diferenciales en el paciente con un hematocrito normal, trombocitosis y volumen corpuscular promedio bajo es la policitemia vera con deficiencia de hierro, la trombocitemia esencial o la trombocitosis causada por la deficiencia de hierro en sí. Si el paciente tiene buenas reservas de hierro el diagnóstico más probable es trombocitopenia esencial. La trombocitosis causada por deficiencia de hierro suele responder a la repleción del mismo.

Otros datos de laboratorio incluyen elevación de la concentración de ácido úrico en el 30 a 50 por ciento de los pacientes con policitemia vera, causada por producción aumentada en forma crónica y destrucción de los eritrocitos.⁶⁷ La concentración de vitamina B₁₂ y de proteína fijadora de vitamina B₁₂ suele estar elevada. El nivel de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) se encuentra aumentado en el 70 por ciento de los pacientes con policitemia vera, a diferencia de los pacientes con LMC, en quienes la concentración de FAL está disminuida.

El nivel de eritropoyetina está disminuido como resultado de mecanismos de retroalimentación⁶⁸ [ver figura 4]. Sin embargo, en algunos pacientes pueden ser normales.⁶⁸ La eritropoyetina sérica no debe medirse después de una flebotomía vigorosa porque al reducir el hematocrito aumentará la producción de eritropoyetina.



En la policitemia vera no se requiere evaluación de la médula ósea, ni tiene especial utilidad. Los datos de la médula suelen incluir aumento en la celularidad (promedio de 82 por ciento), en el número de megacariocitos y bajas reservas de hierro.⁶⁹ También puede existir aumento en las fibras de reticulina.⁶⁹

Se encuentran alteraciones citogenéticas en el momento del diagnóstico en alrededor del 10 a 15 por ciento de los pacientes con policitemia vera, que comunmente incluyen trisomía 8, 9 y delección del brazo largo del cromosoma 20.^{70,71} La presencia de alteraciones citogenéticas en el momento del diagnóstico no identifica a pacientes con mayor riesgo de LMA o que puedan progresar a metaplasia mieloide.^{70,71} No se realizan estudios citogenéticos de

rutina en los pacientes con probable diagnóstico de policitemia vera a menos que exista dificultad para distinguir esta enfermedad de una LMC. En ese caso pueden evaluarse los leucocitos de sangre perif por medio de Southern blot en busca del rearreglo genético *bcr-abl*, que es característico de LMC.

En 1967, el *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG, Grupo de estudio de la policitemia vera de los EUA, n. del t.) estableció un grupo de criterios diagnósticos para incluir a los pacientes en estudios clínicos multicéntricos.⁵² Estos criterios se desarrollaron antes de contar con las determinaciones de eritropoyetina en suero y de ensayos de colonias eritroides endógenos. Además, los criterios intentaban ser estrictos, por lo que con frecuencia excluyen a pacientes con policitemia vera temprana que no han desarrollado aún esplenomegalia, leucocitosis o trombocitosis significativas. En un paciente que no satisface los criterios estrictos del PVSG, el encontrar una concentración baja de eritropoyetina puede proporcionar evidencia adicional para apoyar el diagnóstico [ver *tabla 2*]. La presencia de colonias eritroides endógenas en sangre periférica también es un dato a favor del diagnóstico de policitemia vera [ver *tabla 2*].

<i>Tabla 2 Criterios para el diagnostico de policitemia vera*</i>
1. Aumento de la masa eritrocitaria Varones ³ 36 ml/kg Mujeres ³ 32 ml/kg 2. Saturación arterial de oxígeno normal (³ 92 %) 3. Esplenomegalia 4. Trombocitosis (cuenta de plaquetas >400,000/mm³) 5. Leucocitosis (cuenta de leucocitos >12,000/mm³) 6. Ensayo endógeno de colonias eritroides positivo 7. Concentración sérica de eritropoyetina baja 8. Aumento en la fosfatasa alcalina leucocitaria(>100) * Se diagnostica policitemia vera si se satisfacen los criterios 1,2 y 3 o solo criterios 1 y 2 más de los dos criterios 4 a 8.

TRATAMIENTO

Existen muchas opciones terapéuticas para la policitemia vera, pero no un consenso sobre el mejor esquema de tratamiento. Este debe individualizarse, tomando en consideración la edad del paciente y su perfil de riesgo de trombosis, además de los riesgos inherentes a cada tipo de manejo.

Para la mayoría de los pacientes el tratamiento inicial debe incluir la flebotomía. En general, se eliminan 500 ml de sangre una o dos veces por semana hasta que se alcanza un valor de menos de 46 por ciento. Después se realizan flebotomías periódicas para mantener el hematocrito entre 40 y 45 por ciento. En muchos pacientes sometidos a flebotomías se desarrolla deficiencia de hierro, lo que limita la capacidad para producir eritrocitos y reduce la frecuencia de la flebotomía. El paciente debe evitar los multivitamínicos que contienen hierro. Existe controversia sobre si los eritrocitos hipocrómicos, microcíticos, deficientes en hierro tienen un comportamiento

hemorreológico que aumenta la viscosidad de la sangre y quizá un poco el riesgo de trombosis.^{72,73} Por ello, es probable que sea adecuado evitar la inducción de microcitosis severa. En ocasiones los pacientes pueden desarrollar síntomas atribuibles a la deficiencia de hierro, incluyendo pica,⁷⁴ glositis y fatiga muscular inducida por ejercicio, que responden a la repleción de este mineral. Sin embargo, en la mayoría de los casos es conveniente mantener una deficiencia moderada de hierro causada por las flebotomías porque esto ayuda a mantener el hematocrito en los niveles adecuados.

Los pacientes que tienen riesgo alto de trombosis (v.gr., mayores de 70 años, que han tenido un evento trombotico previo y que requieren flebotomías con gran frecuencia) deben manejarse mejor con un agente mielosupresor, como la hidroxiurea,⁷⁵ aunado a la flebotomía. Se ha demostrado que la hidroxiurea (en dosis de 500 mg a 1.5 g vía oral diario) y la flebotomía pueden controlar en forma más eficaz el hematocrito en la mayoría de los pacientes con policitemia vera, comparado con la flebotomía sola. La hidroxiurea suele ser bien tolerada; sin embargo, su uso requiere vigilancia frecuente de la citología hemática para evitar una mielosupresión excesiva. También es motivo de controversia si el uso de hidroxiurea aumenta el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. En 100 pacientes con policitemia vera que recibieron hidroxiurea durante un promedio de 5.4 años se desarrollo leucemia mieloide aguda con una incidencia baja (uno por ciento).⁷⁷ Sin embargo, una publicación reciente encontró una incidencia de 7.8 por ciento de leucemia mieloide aguda en los pacientes tratados con hidroxiurea, lo que es significativamente más alto que la incidencia de uno a dos por ciento que se encuentra solo con las flebotomías.⁷⁸

El busulfán, un agente alquilante, puede ser un mielosupresor alternativo también de administración por vía oral. Un estudio aleatorio extenso sugirió que el riesgo de desarrollar LMA en pacientes tratados con busulfán es semejante al de pacientes tratados con fósforo radioactivo (P^{32}).⁷⁹ Los riesgos a largo plazo del busulfán incluyen fibrosis pulmonar y daño a las células tronco hematopoyéticas, lo que puede causar supresión medular por tiempo prolongado. Debido a su toxicidad, el busulfán suele reservarse para pacientes que no mejoran con hidroxiurea.

El tratamiento intermitente con P^{32} (2.3 mCi/m² I.V. cada 12 semanas según se requiera para controlar el hematocrito, con dosis máxima de 5 mCi) suele permitir un control paulatino del hematocrito, no requiere de vigilancia frecuente y es muy cómodo para los pacientes. Sin embargo, aumenta el riesgo de desarrollar LMA (ver adelante). Este tipo de tratamiento puede ser adecuado para pacientes con policitemia vera de edad avanzada.

El clorambucil se asocia con mayor riesgo de LMA de inicio temprano,⁸⁰ por lo que no se recomienda para el tratamiento de la policitemia vera.

Comparado con los pacientes tratados con un agente mielosupresor, los que se manejan solo con flebotomías tienen un mayor riesgo de trombosis durante los primeros tres años después del inicio del tratamiento.⁶³ Por este motivo se estudió si la administración de aspirina, 300 mg tres veces al día más dipiridamol (75 mg tres veces al día) aunado a la flebotomía disminuía el riesgo de trombosis, comparando con el tratamiento con P^{32} . Se demostró que la adición de aspirina en esta dosis relativamente alta no evitó las trombosis y aumentó el riesgo de hemorragia gastrointestinal importante.⁸¹ Por lo tanto, no puede recomendarse el uso de aspirina a esas dosis como tratamiento inicial de la policitemia vera.

El periodo posoperatorio es especialmente peligroso para los pacientes con policitemia vera no controlada. En un estudio, el 79 por ciento de los pacientes con policitemia vera no controlada (hematocrito mayor de 52 por ciento en el momento de la cirugía) tuvieron complicaciones posoperatorias, principalmente hemorragia o trombosis.⁸² La tasa de complicaciones puede minimizarse logrando un buen control del hematocrito durante por lo menos cuatro meses antes de la cirugía electiva.⁸²

Trombosis

La trombosis es la complicación más frecuente de la policitemia vera. Varias características de este padecimiento parecen contribuir a la mayor incidencia. El valor del hematocrito se relaciona en forma directa con el riesgo de trombosis: al aumentar éste, disminuye el flujo sanguíneo cerebral,⁸³ y aumenta la incidencia de complicaciones trombóticas.⁸⁴ Esta asociación entre el hematocrito y el riesgo de trombosis forma las bases para una recomendación clave en el tratamiento de la policitemia vera: el hematocrito debe mantenerse en menos de 46 por ciento para disminuir el riesgo de trombosis.⁶² Las plaquetas derivan de una clona neoplásica y pueden no funcionar de modo normal,⁵⁴ lo que facilita la ocurrencia de trombosis o hemorragia clínica.⁸⁵ Son comunes las equimosis, la epistaxis y la hemorragia gastrointestinal. Los estudios de agregometría plaquetaria ex vivo demuestran defectos en la agregación, sobre todo en respuesta a la epinefrina.⁸⁶ Aunque suele haber exceso de plaquetas en la policitemia vera, no existe una relación clara entre la cuenta absoluta de plaquetas y el riesgo de trombosis.⁸⁵

En el estudio clínico inicial realizado por el PVSG, 431 pacientes recibieron tratamiento con flebotomía sola, P³² o clorambucil para mantener el hematocrito por debajo del 45 por ciento.⁶³ En la actualización más reciente de este estudio, el 35 por ciento de los pacientes sufrió trombosis.⁷⁵ Los pacientes con policitemia vera tienen mayor riesgo de trombosis tanto arterial como venosa^{53,65} [ver tabla 3]. Son problemas clínicos comunes el infarto cerebral, el infarto al miocardio, la trombosis de venas profundas en miembros inferiores, los episodios de isquemia cerebral transitoria y la oclusión arterial periférica. Los pacientes suelen notar exacerbación de su angina conforme aumenta el hematocrito.

Tabla 3 Eventos arteriales y trombóticos en 1,213 pacientes con policitemia vera

<i>Evento</i>	<i>Número</i>
Trombosis arterial	145
• Infarto del miocardio	55
• Evento isquémico	36
• Episodio isquémico cerebral transitorio	39
• Trombosis de la arteria periférica	15
Trombosis o embolia venosa	87
• Trombosis de vena profunda	35
• Tromboflebitis superficial	37
• Trombosis venosa de sitio desconocido	15
Desconocido	22
Total	254

Puede ocurrir trombosis de la vena hepática, causando síndrome de Budd-Chiari. En un estudio de 20 pacientes con síndrome de Budd-Chiari, el 80 por ciento tuvo colonias eritroides endógenas, y es posible que su trombosis de venas hepáticas haya sido causada por un trastorno mieloproliferativo subyacente.⁸⁷ Solo dos de estos pacientes tuvieron un trastorno mieloproliferativo evidente. Sin embargo, la baja incidencia del síndrome de Budd-Chiari durante los muchos años de seguimiento del primer estudio del PVSG va en contra de que éste sea una complicación frecuente de la policitemia vera.

Tratamiento Los pacientes con policitemia vera que tienen un evento trombótico agudo y trombocitosis deben someterse a aféresis de plaquetas para reducir con rapidez la cuenta plaquetaria hasta el rango normal. Después debe iniciarse tratamiento inmunosupresor (v.gr., hidroxiurea) para ayudar a mantener una cuenta de plaquetas normal, a pesar de que no exista una relación clara entre la cuenta alta de plaquetas y el riesgo de trombosis. Si el paciente no tiene historia de hemorragia excesiva, debe considerarse también la adición de un agente que inhiba la función plaquetaria (v.gr., aspirina 81 mg/día). Los pacientes con hemorragias de mucosas y trombocitosis deben recibir un agente mielosupresor para disminuir la cuenta de plaquetas al rango normal.

Leucemia mieloide aguda

Una de las complicaciones más temidas de la policitemia vera es la evolución a LMA. La incidencia de LMA en los pacientes manejados con flebotomía sola es de uno a dos por ciento (100 veces más que la incidencia en la población adulta de edad semejante). El estudio inicial del PVSG encontró que el tratamiento con clorambucil o

P³² se asocia con mayor riesgo de desarrollar LMA.^{63,80} El inicio de la LMA en los pacientes tratados con clorambucil fue temprano, y la mayoría de los casos ocurrieron menos de cinco años después del inicio del tratamiento. Eventualmente, el 14 por ciento de los pacientes desarrollaron LMA.⁷⁵ Además, el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin aumentó en los pacientes tratados con clorambucil. En los enfermos que recibieron P³² el inicio de la LMA fue relativamente tardío, y la mayoría de los casos ocurrieron seis a 10 años después del inicio del tratamiento, con una incidencia acumulada de 9.6 por ciento.⁷⁵ Puede ocurrir evolución a mielodisplasia en algunos casos de policitemia vera, y una serie de reportes de casos sugiere que el uso de tratamiento mielosupresor puede aumentar también el riesgo.⁸⁸ El tratamiento con clorambucil o P³² se asoció también con mayor riesgo de desarrollar una neoplasia no hematológica.⁷⁵

Tratamiento Si la policitemia vera evoluciona a LMA la posibilidad de lograr una remisión completa y duradera con quimioterapia de inducción estándar es muy baja.⁷⁵ En estos pacientes se justifica discutir en forma franca las opciones terapéuticas, incluyendo los riesgos y beneficios de la quimioterapia de inducción contra el tratamiento de sostén, en especial porque los pacientes son ancianos y pueden tener otros padecimientos concomitantes.

Gota y nefrolitiasis

Debido a la hiperuricemia los pacientes con policitemia vera tienen mayor riesgo de desarrollar gota o nefrolitiasis⁶⁷.

Metaplasia mieloide

Alrededor del 15 a 20 por ciento de los pacientes con policitemia vera desarrollan metaplasia mieloide pospolicitémica,^{75,89,90} o la llamada fase involutiva o de deterioro de los trastornos mieloproliferativos. La metaplasia mieloide se caracteriza por remplazo insidioso del tejido medular por reticulina fibrosa, y por movimiento gradual de la hematopoyesis de la médula al bazo, el hígado y en ocasiones otros órganos. El bazo e hígado crecen en forma progresiva y pueden adquirir un tamaño enorme. Los pacientes sufren pancitopenia, en parte porque estos órganos son menos eficaces para la hematopoyesis y al parecer también por alteraciones intrínsecas de las células tronco hematopoyéticas. Se encuentran en la circulación eritrocitos en gota y una plétora de células mieloides, lo que causa el frotis leucoeritroblástico de sangre periférica característico de la metaplasia mieloide. Los pacientes con metaplasia mieloide pueden tener dolor esplénico e infartos por la esplenomegalia masiva, y presentar saciedad temprana, con pérdida subsecuente de peso. La fibrosis en la médula de los pacientes con metaplasia mieloide no es parte de la clona neoplásica. En lugar de ello, la fibrosis es reactiva y puede ser inducida por citocinas como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, liberado por los megacariocitos anormales. La supervivencia de los pacientes con metaplasia mieloide es corta, alrededor de dos a tres años.

Tratamiento El tratamiento de la metaplasia mieloide incluye manejo de sostén con transfusiones, según se requiera, y uso juicioso de hidroxiurea o busulfán para disminuir el tamaño del bazo. Puede considerarse realizar esplenectomía en los pacientes con esplenomegalia masiva y pérdida de peso por saciedad temprana, dolor por infarto esplénico o trombocitopenia exacerbada por el secuestro de plaquetas en un bazo con crecimiento masivo. La esplenectomía es un gran reto en estos pacientes, y por lo general es seguida de hepatomegalia progresiva. En la actualidad no existen evidencias convincentes de que pueda lograrse regresión de la fibrosis medular con

hidroxiurea, P³² o interferón alfa.

Hipermetabolismo y prurito

Los síntomas de hipermetabolismo (v.gr., calosfríos, diaforesis y fiebre no debida a infección) y el prurito suelen responder a la hidroxiurea y a otros agentes mielosupresores. En un paciente con prurito puede ser útil evitar los eventos exacerbantes (v.gr., baños calientes) y administrar bloqueadores de los receptores H₁ y H₂.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

El anagrelide es un vasodilatador activo que inhibe la maduración de los megacariocitos, disminuyendo así la cuenta plaquetaria. En un estudio de más de 400 pacientes con trombocitosis causada por un trastorno mieloproliferativo, se encontró que el anagrelide redujo la cuenta plaquetaria en el 93 porciento, por lo general en dos semanas.⁹¹ Los efectos adversos más frecuentes de este medicamento fueron retención hídrica, palpitaciones, cefalea, náusea y diarrea. El anagrelide puede ser útil especialmente en los pacientes con policitemia vera que requieren un agente suplementario para el control óptimo de la trombocitosis. Este medicamento es revisado en la actualidad por la *Food and Drug Administration* para usarse en la trombocitosis asociada a trastornos mieloproliferativos.

El interferón alfa es un agente de administración parenteral que puede inducir remisión citogenética en un porcentaje de pacientes con LMC. Debido a que la policitemia vera, al igual que la LMC, es un trastorno mieloproliferativo de tipo clonal, se ha postulado que el interferón alfa puede causar también regresión de la clona neoplásica en este padecimiento. Los estudios de pacientes tratados con interferón alfa hasta por seis años han demostrado que el interferón alfa, administrado tres veces por semana, puede controlar en forma eficaz el hematocrito y la cuenta plaquetaria, además de disminuir el tamaño del bazo.⁹² No se diagnosticaron eventos trombóticos en los pacientes tratados con interferón alfa, a diferencia de la alta incidencia de trombosis en los pacientes con policitemia vera tratados solo con flebotomía.⁶³ Debido a que solo una pequeña fracción de estos pacientes tenía una alteración citogenética, es menos claro cuál fue el efecto del interferón alfa sobre la clona neoplásica. Los efectos adversos de este agente incluyen síntomas de tipo gripal severo que pueden disminuir después de uno a dos meses de tratamiento. Otros problemas incluyen un inicio de acción lento (en meses) y el costo tan alto. Sin embargo, si puede demostrarse que el interferón alfa induce regresión de la clona neoplásica⁹³ o impide la progresión a metaplasia mieloide, sus beneficios superarán sus desventajas. Se está planeando un estudio que comparará el uso de flebotomía, hidroxiurea e interferón alfa, y que ayudará a aclarar el papel de este último en el tratamiento de la policitemia vera.

También se ha investigado la utilidad del trasplante alogénico de médula ósea (que en la actualidad es el tratamiento de elección en los pacientes con LMC) para el tratamiento de la policitemia vera, a pesar de que esta última tiene una evolución más indolente. Solo algunos pacientes con policitemia vera han sido sometidos a tratamiento mieloablativo y trasplante alogénico. Este enfoque puede ser conveniente para pacientes jóvenes con evidencia temprana de fibrosis medular.

Bibliografía

1. Pearson TC, Botterill CA, Glass UH, et al: Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in males with elevated venous PCV values. *Scand J Haematol* 33:68, 1984 [PMID 6463587]
2. Messinezy M, Pearson TC: A retrospective study of apparent and relative polycythaemia: associated factors and early outcome. *Clin Lab Haematol* 12:121, 1990
3. Watts EJ, Lewis SM: Spurious polycythaemia: a study of 35 patients. *Scand J Haematol* 31:241, 1983 [PMID 6879107]
4. Copelan EA, Balcerzak SP: Secondary polycythemia. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 195
5. Erslev AJ: Blood and mountains. *Blood, Pure and Eloquent*. Wintrobe MM, Ed. McGraw-Hill Book Co, New York, 1980, p 257
6. Faura J, Ramos J, Reynafarje C, et al: Effect of altitude on erythropoiesis. *Blood* 33:668, 1969 [PMID 4976192]
7. Sanchez C, Merino C, Figallo M: Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 28:775, 1970
8. Hemoglobinopathy due to abnormal oxygen binding. *Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects*. Bunn HF, Forget BG. WB Saunders Co, Philadelphia, 1986, p 595
9. Rosove MH, Hocking WG, Canobbio MM, et al: Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 2:313, 1986
10. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, et al: Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med* 109:406, 1988 [PMID 3044212]
11. Oldershaw PJ, St John Sutton MG: Haemodynamic effects of haematocrit reduction in patients with polycythaemia secondary to cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 44:584, 1980 [PMID 7437201]
12. York EL, Jones RL, Menon D, et al: Effects of secondary polycythemia on cerebral blood flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 121:813, 1980
13. Wade JPH, Pearson TC, Ross Russell RW, et al: Cerebral blood flow and blood viscosity in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br Med J* 283:689, 1981
14. Chetty KG, Brown SE, Light RW: Improved exercise tolerance of the polycythemic lung patient following phlebotomy. *Am J Med* 74:415, 1983 [PMID 6402930]
15. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 21:811, 1956

16. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, et al: Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 59:343, 1975 [PMID 1163544]
17. Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230, 1993 [PMID 8464434]
18. Strollo PJ Jr, Rogers RM: Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 334:99, 1996
19. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, et al: Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 106:787, 1994 [PMID 8082360]
20. Moore-Gillon JC, Treacher DF, Gaminara EJ, et al: Intermittent hypoxia in patients with unexplained polycythaemia. *Br Med J* 293:588, 1986
21. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, et al: Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 103:850, 1985 [PMID 3933396]
22. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, et al: Obstructive sleep apnea: trends in therapy. *West J Med* 162:143, 1995 [PMID 7725686]
23. Carboxyhemoglobin and carboxyhemoglobinemia. *Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects*. Bunn HF, Forget BG. WB Saunders Co, Philadelphia, 1986, p 663
24. Smith JR, Landaw SA: Smokers' polycythemia. *N Engl J Med* 298:6, 1978
25. Sagone AL Jr, Balcerzak SP: Smoking as a cause of erythrocytosis. *Ann Intern Med* 82:512, 1975 [PMID 235231]
26. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF: Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 242:1412, 1988 [PMID 2849206]
27. Krantz SB: Erythropoietin. *Blood* 77:419, 1991
28. Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, et al: Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA, and serum erythropoietin concentration. *Blood* 74:645, 1989 [PMID 2752138]
29. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed. Seldin DW, Giebisch G, Eds. Raven Press, New York, 1992
30. Rosse WF, Waldmann TA, Cohen P: Renal cysts, erythropoietin and polycythemia. *Am J Med* 34:76, 1963
31. Hirsch I, Leiter E: Hydronephrosis and polycythemia. *Urology* 21:345, 1983 [PMID 6836818]
32. Erkelens DW, Stadius Van Eps LW: Bartter's syndrome and erythrocytosis. *Am J Med* 55:711, 1973 [PMID 4356102]

33. Da Silva J-L, Lacombe C, Bruneval P, et al: Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 75:577, 1990
34. Okabe T, Urabe A, Kato T, et al: Production of erythropoietin-like activity by human renal and hepatic carcinomas in cell culture. *Cancer* 55:1918, 1985 [PMID 4038914]
35. Doll DC, Weiss RB: Neoplasia and the erythron. *J Clin onCol* 3:429, 1985 [PMID 3919163]
36. de la Chappelle A, Treskelin A-L, Juvonen E: Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4495, 1993
37. Sokol L, Luhovy M, Guan Y, et al: Primary familial polycythemia: a frameshift mutation in the erythropoietin receptor gene and increased sensitivity of erythroid progenitors to erythropoietin. *Blood* 86:15, 1995 [PMID 7795221]
38. Whitcomb WH, Peschle C, Moore M, et al: Congenital erythrocytosis: a new form associated with an erythropoietin-dependent mechanism. *Br J Haematol* 44:17, 1980
39. Distelhorst CW, Wagner DS, Goldwasser E, et al: Autosomal dominant familial erythrocytosis due to autonomous erythropoietin production. *Blood* 58:1155, 1981 [PMID 7306703]
40. Emanuel PD, Eaves CJ, Broudy VC, et al: Familial and congenital polycythemia in three unrelated families. *Blood* 79:3019, 1992 [PMID 1316790]
41. Youssoufian H, Longmore G, Neumann D, et al: Structure, function, and activation of the erythropoietin receptor. *Blood* 81:2223, 1993 [PMID 8481505]
42. Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O, et al: JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 74:227, 1993 [PMID 8343951]
43. Klingmuller U, Lorenz U, Cantley LC, et al: Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK2 and termination of proliferative signals. *Cell* 80:729, 1995 [PMID 7889566]
44. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, et al: Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood* 78:3066, 1991 [PMID 1954391]
45. Besa EC: Hematologic effects of androgens revisited: an alternative therapy in various hematologic conditions. *Semin Hematol* 31:134, 1994
46. Scott WC: The abuse of erythropoietin to enhance athletic performance (letter). *JAMA* 264:1660, 1990
47. Brien J, Simon TL: The effects of red blood cell transfusion on 10-km race time. *JAMA* 257:2761, 1987
48. Simon TL: Induced erythrocythemia and athletic performance. *Semin Hematol* 31:128, 1994

49. Eichner ER: Sports anemia, iron supplements, and blood doping. *Med Sci Sports Exerc* 24:S315, 1992
50. Gareau R, Audran M, Barnes R, et al: Erythropoietin abuse in athletes (letter). *Nature* 380:113, 1996 [PMID 8600382]
51. Prochazka AV, Markowe HLJ: The epidemiology of polycythaemia rubra vera in England and Wales 1968-1982. *Br J Cancer* 53:59, 1986 [PMID 3947516]
52. Berlin NI: Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol* 12:339, 1975
53. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 123:656, 1995
54. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, et al: Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 295:913, 1976 [PMID 967201]
55. Lucas GS, Padua RA, Masters GS, et al: The application of X-chromosome gene probes to the diagnosis of myeloproliferative disease. *Br J Haematol* 72:530, 1989
56. Prchal JT, Prchal JF: Evolving understanding of the cellular defect in polycythemia vera: implications for its clinical diagnosis and molecular pathophysiology. *Blood* 83:1, 1994 [PMID 8274728]
57. Lacombe C, Casadevall N, Varet B: Polycythemia vera: *in vitro* studies of circulating erythroid progenitors. *Br J Haematol* 44:189, 1980 [PMID 7378297]
58. Prchal JF, Adamson JW, Murphy S, et al: Polycythemia vera: the *in vitro* response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin. *J Clin Invest* 61:1044, 1978 [PMID 659576]
59. Shih L-Y, Lee C-T: Identification of masked polycythemia vera from patients with idiopathic marked thrombocytosis by endogenous erythroid colony assay. *Blood* 83:744, 1994
60. Dai CH, Krantz SB, Means RT Jr, et al: Polycythemia vera blood burst-forming units-erythroid are hypersensitive to interleukin-3. *J Clin Invest* 87:391, 1991
61. Correa PN, Eskinazi D, Axelrad AA: Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-1 *in vitro*: studies in an improved serum-free medium. *Blood* 83:99, 1994 [PMID 8274756]
62. Chievitz E, Thiede T: Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med Scand* 172:513, 1962
63. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al: Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 23:132, 1986 [PMID 3704665]
64. Rozman C, Giral M, Feliu E, et al: Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 67:2658, 1991 [PMID 2015567]

65. Najean Y, Mugnier P, Dresch C, et al: Polycythaemia vera in young people: an analysis of 58 cases diagnosed before 40 years. *Br J Haematol* 67:285, 1987 [PMID 3689694]
66. Landaw SA: Acute leukemia in polycythemia vera. *Semin Hematol* 23:156, 1986
67. Yu T: Urate metabolism in the polycythemias. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 130
68. Cotes PM, Doro CJ, Yin JAL, et al: Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. *N Engl J Med* 315:283, 1986
69. Peterson P, Ellis JT: The bone marrow in polycythemia vera. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 31
70. Pierre RV, Whang-Peng J: Cytogenetics. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 91
71. Swolin B, Weinfeld A, Westin J: A prospective long-term cytogenetic study in polycythemia vera in relation to treatment and clinical course. *Blood* 72:386, 1988 [PMID 3401588]
72. Milligan DW, MacNamee R, Roberts BE, et al: The influence of iron-deficient indices on whole blood viscosity in polycythaemia. *Br J Haematol* 50:467, 1982
73. Van de Pette JEW, Guthrie DL, Pearson TC: Whole blood viscosity in polycythaemia: the effect of iron deficiency at a range of haemoglobin and packed cell volumes. *Br J Haematol* 63:369, 1986
74. Rector WG Jr, Fortuin NJ, Conley CL: Non-hematologic effects of chronic iron deficiency: a study of patients with polycythemia vera treated solely with venesections. *Medicine (Baltimore)* 61:382, 1982 [PMID 7144531]
75. Berk PD, Wasserman LR, Fruchtmann SM, et al: Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the Polycythemia Vera Study Group. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 166
76. Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD, et al: Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea: a progress report. *Semin Hematol* 23:167, 1986
77. West WO: Hydroxyurea in the treatment of polycythemia vera: a prospective study of 100 patients over a 20-year period. *South Med J* 80:323, 1987
78. Landaw SA: Acute leukemia in polycythemia vera. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 154

79. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. "Leukemia and Hepatosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). Br J Cancer 44:75, 1981
80. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, et al: Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. N Engl J Med 304:441, 1981
81. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, et al: Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. Semin Hematol 23:172, 1986
82. Wasserman LR, Gilbert HS: Surgical bleeding in polycythemia vera. Ann N Y Acad Sci 115:122, 1964
83. Thomas DJ, du Boulay GH, Marshall J: Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. Lancet 2:941, 1977 [PMID 72286]
84. Pearson TC, Wetherley-Mein G: Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. Lancet 2:1219, 1978 [PMID 82733]
85. Schafer AI: Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. Blood 64:1, 1984
86. Holme S, Murphy S: Platelet abnormalities in myeloproliferative disorders. Clin Lab Med 10:873, 1990 [PMID 2272179]
87. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, et al: Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis: a prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med 103:329, 1985
88. Shamdas GJ, Spier CM, List AF: Myelodysplastic transformation of polycythemia vera: case report and review of the literature. Am J Hematol 37:45, 1991
89. Silverstein MN: The evolution into and the treatment of late stage polycythemia vera. Semin Hematol 13:79, 1976
90. Najean Y, Deschamps A, Dresch C, et al: Acute leukemia and myelodysplasia in polycythemia vera. Cancer 61:89, 1988 [PMID 3334954]
91. Anagrelide, a therapy for thrombocytemic states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. Am J Med 92:69, 1992
92. Silver RT: Interferon- α 2b: a new treatment for polycythemia vera. Ann Intern Med 119:1091, 1993
93. Sacchi S, Leoni P, Liberati M, et al: A prospective comparison between treatment with phlebotomy alone and with interferon- α in patients with polycythemia vera. Ann Hematol 68:247, 1994 [PMID 8018766]

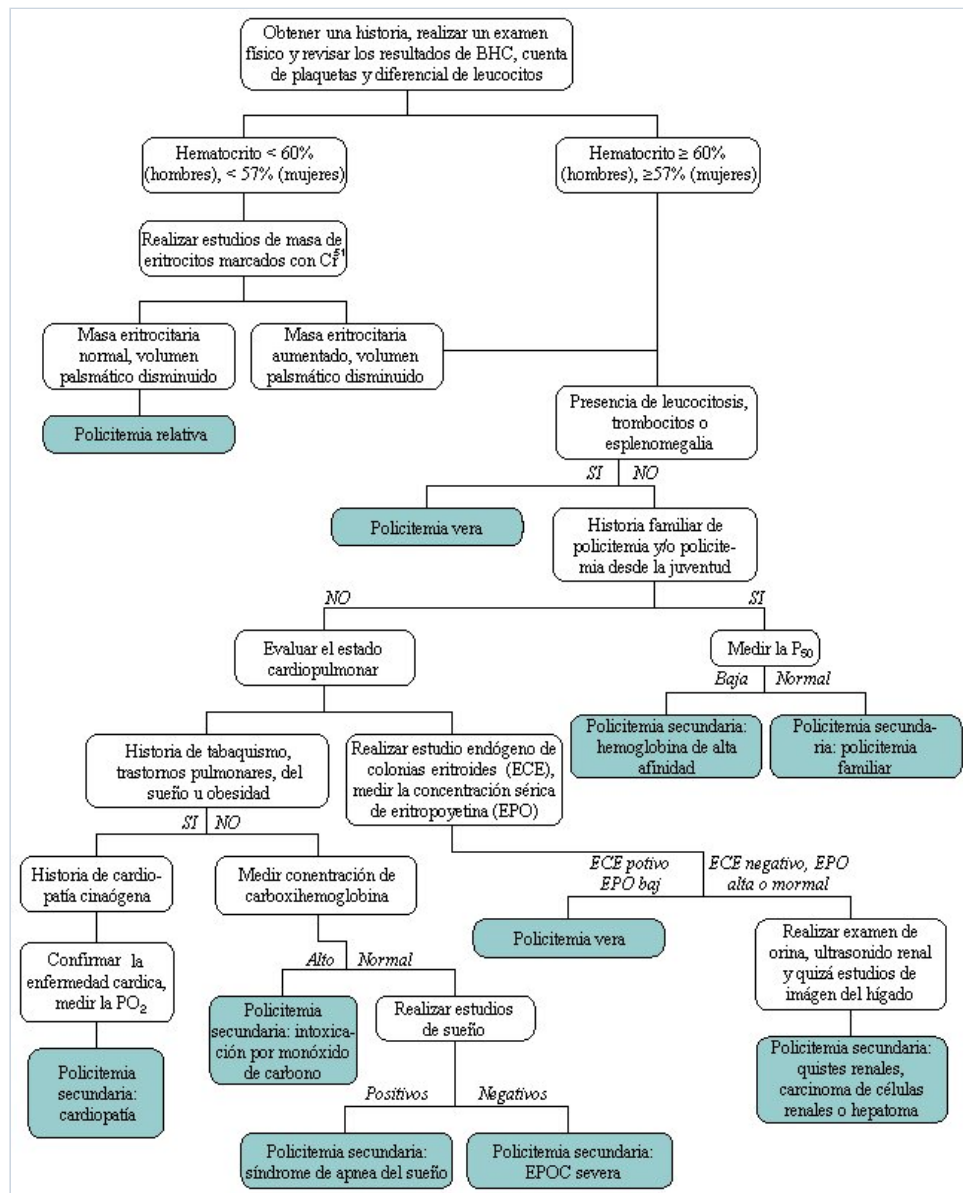


Figura 1 Evaluación de las policitemias Este algoritmo muestra un enfoque de evaluación del paciente con policitemia que se manifiesta por aumento en el hematocrito o en la concentración de hemoglobina en una citología hemática completa de rutina.

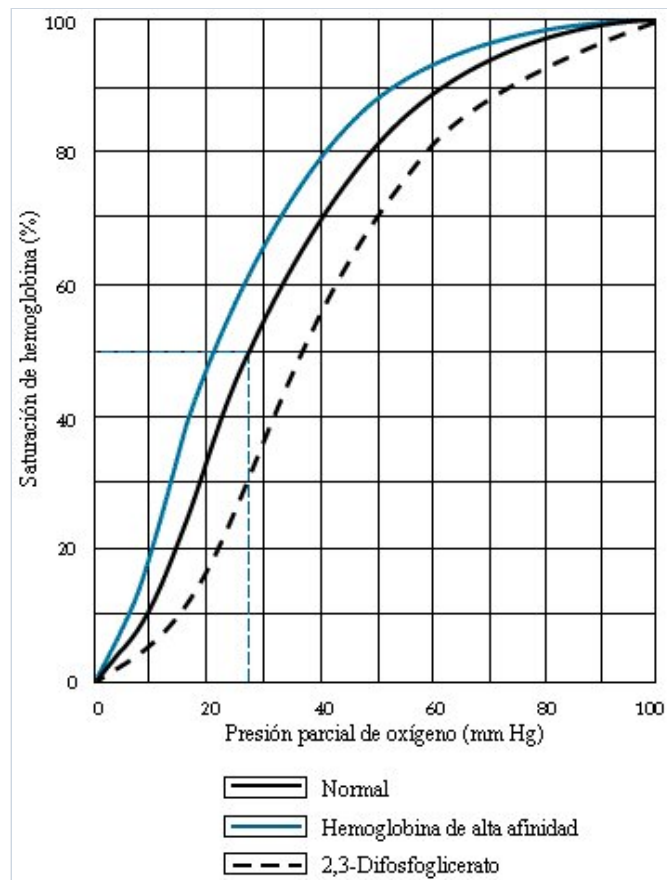


Figura 2 Curva de disociación oxígeno-hemoglobina Se muestra la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina (línea continua negra). La presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada al 50 por ciento (P₅₀) es en condiciones normales de 27 mm Hg (recuadro punteado azul). La presencia de hemoglobina de alta afinidad desplaza la curva hacia la izquierda, reflejando mayor dificultad para liberar oxígeno en los tejidos (línea continua azul). El aumento en el nivel de 2,3-difosfoglicerato, una característica de la adaptación a la altitud elevada, desplaza la curva hacia la derecha, reflejando mayor liberación de oxígeno en los tejidos (línea punteada negra).

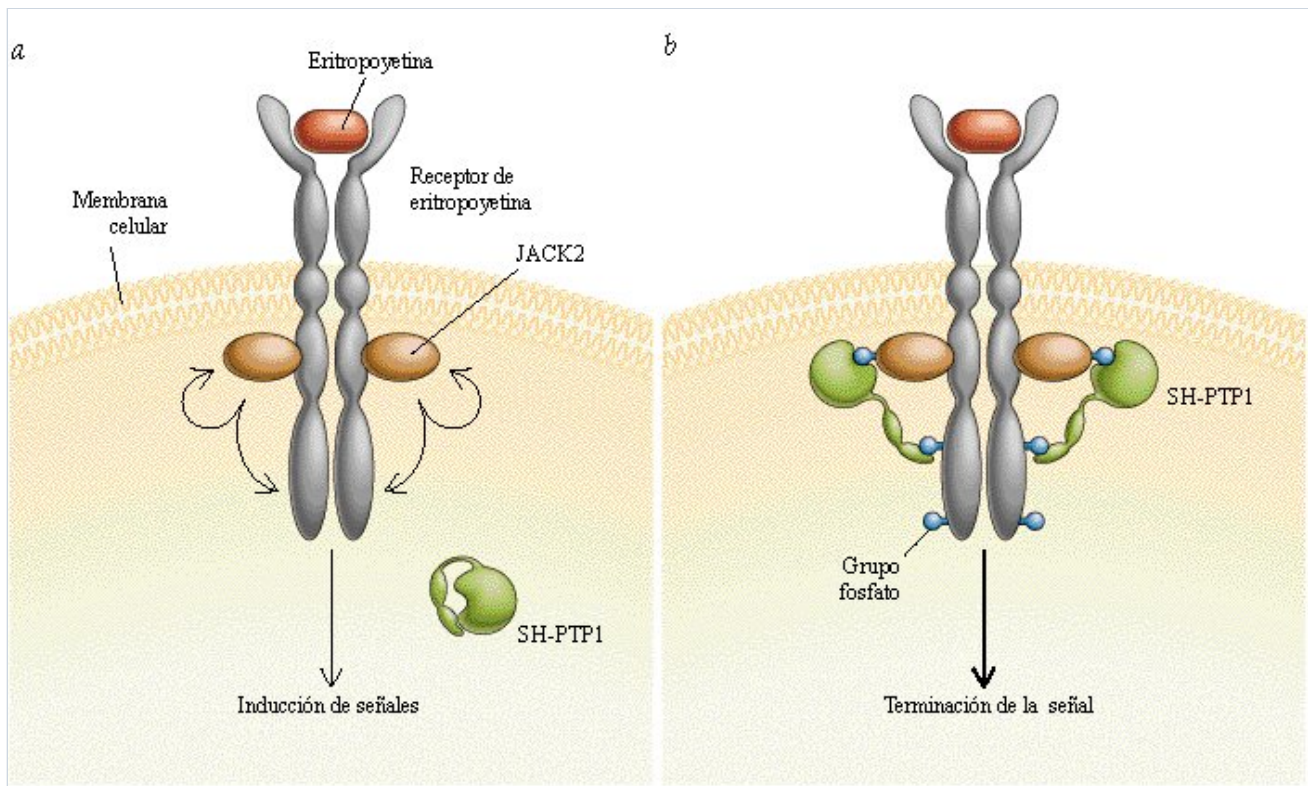


Figura 3 Acción de la eritropoyetina La unión de la eritropoyetina a su receptor en la célula progenitora eritroide desencadena la asociación y activación de la cinasa proteína-tirosina JAK2 y el inicio de la transducción de señales, estimulando el crecimiento de la célula eritroide progenitora. La unión de la fosfatasa proteína-tirosina SH=PTP1 causa desfosforilación de la JAK2 y fin de la transducción de la señal.

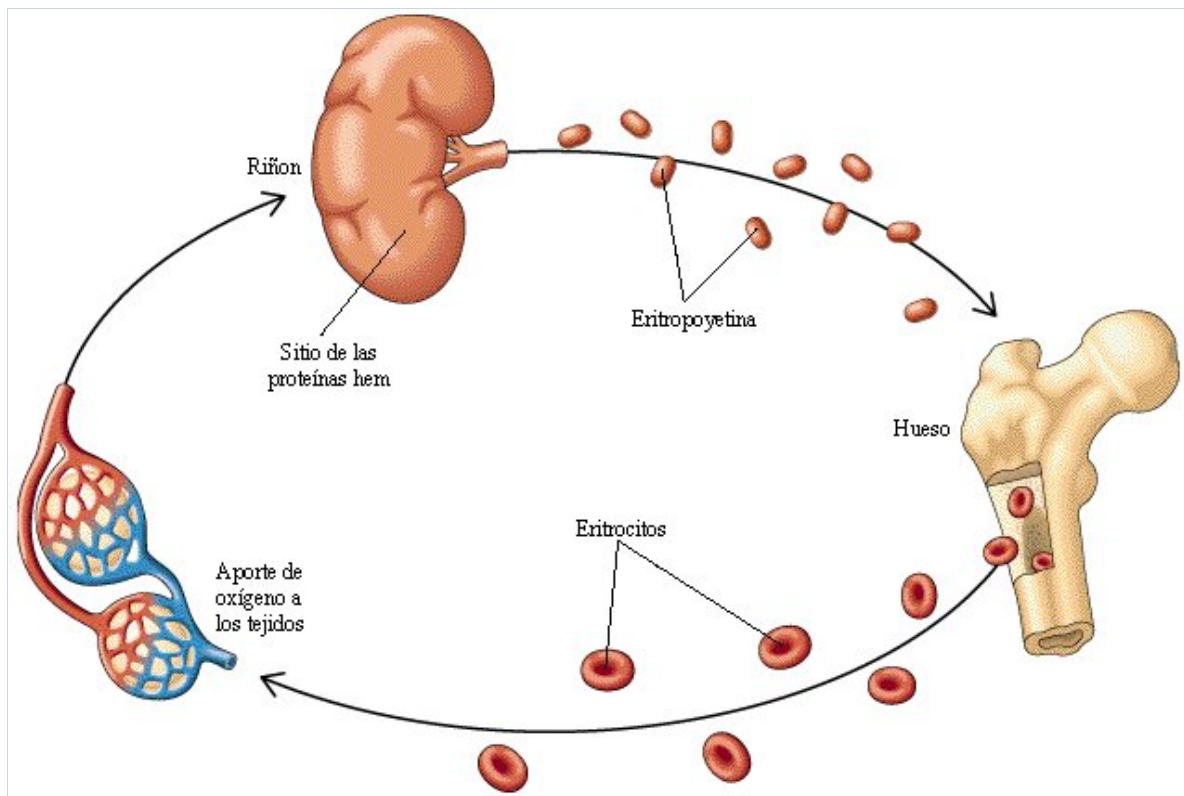


Figura 4 Aporte de oxígeno y producción de eritropoyetina Cuando el aporte de oxígeno es inadecuado, una proteína hem fijadora de oxígeno en el riñón detecta la hipoxia tisular, con lo que aumenta la producción renal de eritropoyetina. La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea, lo que aumenta el aporte de oxígeno tisular.

VI TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACION

DR. STANLEY L. SCHRIER

Hemostasia normal

Cuando se rompe una pared vascular, la respuesta hemostática debe ser rápida, localizada y estar regulada en forma cuidadosa. El daño al endotelio activa a las células endoteliales de modo muy específico, y expone la sangre circulante a la laminina, fibronectina y colágena subendoteliales y a la membrana basal. Se adhieren plaquetas en el sitio de la lesión por medio de una serie ordenada de interacciones receptor-ligando, que son influidas por la velocidad del desgarro de la pared. Las interacciones son diferentes en las arterias y en las venas. Para formar el tapón hemostático ocurren interacciones receptor-ligando, muy específicas y dependientes de este daño, entre plaquetas y células endoteliales activadas, y quizá también entre macrófagos.¹⁻³

La respuesta hemostática se inicia cuando el pseudópodo de una plaqueta se pone en contacto con el subendotelio. La plaqueta cambia de forma y se extiende sobre el área dañada de modo que expone una gran cantidad de su membrana plasmática al subendotelio.⁴ La adhesión ocasiona activación de la plaqueta. En este proceso la membrana plasmática de la plaqueta expresa nuevos receptores, algunos de los que existían en forma previa sufren cambios morfológicos que alteran su función, y la plaqueta libera materiales contenidos en sus gránulos. Algunas de las sustancias almacenadas, como el factor de von Willebrand (FvW), el fibrinógeno, la trombospondina (que también existe en el plasma) y el difosfato de adenosina (ADP), inducen a las plaquetas que pasan a adherirse, agregarse y activarse, con lo que liberan también su contenido. Ciertas sustancias secretadas por las plaquetas, como el tromboxano A₂, producen vasoconstricción intensa, enlentecimiento del flujo sanguíneo y contribuyen a la respuesta hemostática.

Las células endoteliales tienen una función clave en el control de la hemostasia y del tono vascular. Al activarse, expresan receptores de superficie que son semejantes a los de las plaquetas activadas; también expresan receptores como el GMP-140 (también conocido como proteína externa de la membrana de los gránulos dependiente de la activación de las plaquetas, o PADGEM, y P-selectina), que median la adherencia de los neutrófilos y monocitos activados a las células endoteliales y a las plaquetas.⁵ Además, las células endoteliales activadas secretan endotelina,^{6,7} un péptido que causa vasoconstricción intensa, así como una sustancia denominada factor de relajación derivado del endotelio (FRDE). Se sabe que el FRDE es óxido nítrico, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Las células endoteliales arteriales generan óxido nítrico, no así las células endoteliales venosas.^{3,8-11}

Es probable que el tapón plaquetario constituya la primera línea de defensa contra la hemorragia; mientras tanto, los fibroblastos y los pericitos localizados bajo el sitio del daño vascular liberan factor tisular (FT). El factor tisular y el sistema extrínseco de la coagulación son de vital importancia para formar el coágulo localizado. El factor tisular unido al factor VII es convertido con rapidez por cantidades diminutas y locales de factor Xa en el

complejo muy activo factor tisular/factor VIIa. Este complejo activa de inmediato el factor IX, transformándolo en factor IXa y el factor X a factor Xa.¹² A continuación, el factor Xa, unido a factor Va sobre la superficie de las células endoteliales o de las plaquetas, convierte con rapidez la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa).¹³ Comenzando al mismo tiempo, pero en forma un poco más lenta, el factor IXa se une a factor VIII, a y el complejo factor IXa/factor VIIIa también convierte el factor X en factor Xa. La trombina tiene múltiples e importantes funciones, activa los factores VIII, V, XI, las plaquetas, e inicia el ataque proteolítico sobre el fibrinógeno [ver figura 1].

Figura 1
Vías de la coagulación

Desde el punto de vista fisiológico, parece ser que el sistema intrínseco de la coagulación, iniciado por la activación por contacto del factor XII (factor de Hageman), tiene menos importancia fisiológica. El factor XI puede activarse a factor XIa por trombina,¹⁴ y el factor XIa a su vez puede activar el factor IX a factor IXa, lo mismo que el complejo factor tisular/factor VIIa de la vía extrínseca. La generación de trombina causa también que las plaquetas se adhieran, agreguen y expresen receptores apropiados, que junto con los receptores de las células endoteliales dirigen el proceso. Esta secuencia de eventos induce la formación localizada de fibrina, que se introduce en el tapón plaquetario. Este trombo es compactado por el sistema contráctil de actomiosina de las plaquetas en un proceso conocido como de retracción del coágulo. Las propiedades vasoconstrictoras del tromboxano A₂ plaquetario y de la endotelina contribuyen a este proceso al disminuir la luz del vaso y enlentecer el flujo sanguíneo.^{15, 16}

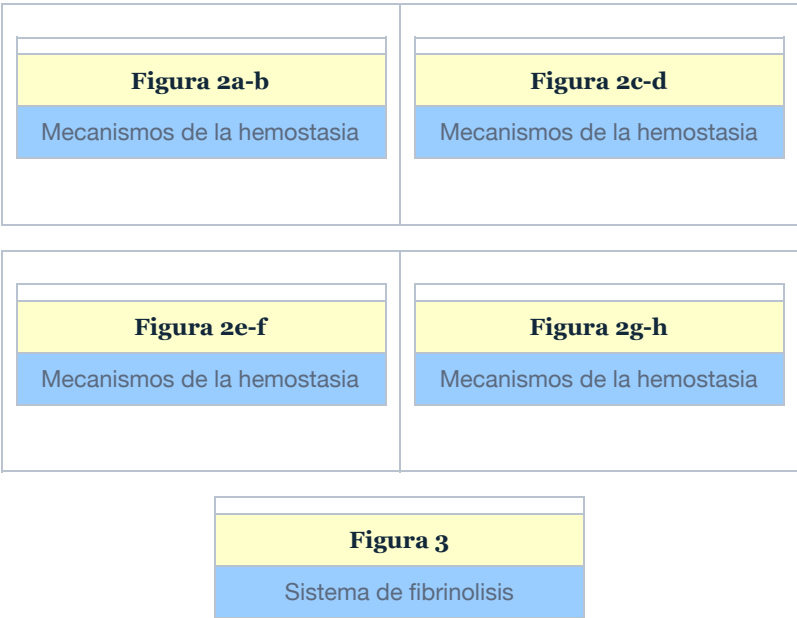
Si no se controlaran las propiedades de autoamplificación de la coagulación, cada hemorragia importante produciría coagulación generalizada y oclusión permanente de los vasos. Sin embargo, la coagulación está modulada por varios mecanismos: la dilución de los procoagulantes en el flujo sanguíneo, la remoción de partículas y factores activados a través del sistema reticuloendotelial, especialmente en el hígado, y el antagonismo de los procoagulantes activados por inhibidores circulantes.

Existen cuatro sistemas de control diferentes y separados que regulan y enfatizan cada fase de la hemostasia. Primero, los efectos vasconstrictor y de agregación plaquetaria de la endotelina y del tromboxano A₂ se oponen a las acciones vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetaria del óxido nítrico y de la prostaciclina (PGI₂). Segundo, la acción de los procoagulantes de proteasa de serina factor Xa y factor Ha, y quizá también de los factores IXa y XIa, es contrarrestada en forma específica por el complejo de heparina (o heparán unido a la superficie) con antitrombina III (AT-111). Tercero, el sistema de proteína C trombomodulina-S divide en forma proteolítica y destruye a los factores VIIIa y Va, los cofactores proteicos no enzimáticos de la hemostasia. Por último, la sustancia antes llamada inhibidor de la vía extrínseca (IVE) o inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteína (ICAL), y ahora denominado inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) inhibe el complejo factor tisular/factor VIIa de la vía extrínseca.¹²

Después de que se ha logrado la hemostasia, debe ocurrir cicatrización de la herida y restablecerse la permeabilidad del vaso trombosado [ver figura 2]. Este último paso depende del sistema fibrinolítico. La

fibrinolisis comienza por la liberación de activadores del plasminógeno, como el activador del plasminógeno tisular (t-PA por sus siglas en inglés, n. del t.), a partir de las paredes del vaso lesionado. Estos activadores convierten al plasminógeno circulante en la proteasa activa plasmina [ver figura 3]. La plasmina tiene varias acciones de proteasa y puede lisar coágulos de fibrina, además de fibrinógeno y otros procoagulantes. Los moduladores de la acción fibrinolítica son las antiplasminas circulantes, como la α_2 -antiplasmina (que antes se denominaba inhibidor de la α_2 -plasmina) y varias clases de inhibidores de activadores del plasminógeno (IAP).¹⁷

18



FUNCIONES DE LAS PLAQUETAS Y DE LAS CELULAS ENDOTELIALES EN LA HEMOSTASIA

Las células endoteliales tienen un papel complejo de control sobre la hemostasia, Generan óxido nítrico y endotelina, y proporcionan también el sitio en el que el factor Va puede unirse al factor Xa, formando así una protrombinasa (ver adelante). Es probable que los proteoglicanos unidos ala membrana de la célula endotelial, como el heparán sulfato, interactúen con la AT-III para producir el complejo anticoagulante AT-III-heparán. La trombomodulina de la célula endotelial es el sitio de interacción de la proteína C-proteína S. Las células endoteliales pueden también elaborar un tipo de IAP.¹⁹

Después de que ocurre el daño a la célula endotelial, quedan expuestas colágena, laminina, fibronectina subendoteliales y otras sustancias relacionadas de la membrana basal. El FvW interactúa con algunas de estas sustancias de una manera que depende del daño vascular y causa que las plaquetas se adhieren al subendotelio por medio de la unión a la glucoproteína plaquetaria GPIb-IX y quizá también a la GPIIb-IIIa. La GPIb-IX, que está ausente en la enfermedad de Bemard-Soulier, y la GPIIb-IIIa son receptores plaquetarios bien definidos. Es probable que las plaquetas también se adhieren por la interacción entre otro receptor plaquetario, el GPIa-IIa, y la colágena subendotelial.²⁰ Estas interacciones receptor-ligando activan a las plaquetas, causando que expresen más sitios GPIIb-IIIa, que a su vez forman la base de las interacciones interplaquetarias (agregación) con el fibrinógeno como ligando. El FvW puede también actuar como ligando cuando la velocidad de ruptura de la pared vascular es grande.²¹ La agregación plaquetaria mediada por fibrinógeno se estabiliza por acción de la

trombospondina²² liberada de los gránulos a de la plaqueta, esta sustancia se fija tanto al receptor de la plaqueta como al de la célula endotelial.

En las plaquetas activadas, el factor Va se moviliza de los gránulos a hacia la superficie de la plaqueta, en donde actúa como receptor del factor Xa, proporcionando así una protrombinasa justo en el sitio de la lesión. El contacto de trombina o de la plaqueta con la colágena activa también a la fosfolipasa A₂ de superficie de la plaqueta [ver figura 4], catalizando la formación de ácido araquidónico, que es un precursor de los endoperóxidos cíclicos. El tromboxano A₂ es un vasoconstrictor potente, y favorece también la agregación plaquetaria. La retracción del coágulo está mediada por la actomiosina plaquetaria que, al activarse la plaqueta, se une a la extensión citosólica de la GPIIb-IIIa. Por lo tanto, la GPIIb-IIIa integra interacciones receptorligando que ocurren en la porción exterior de la membrana con eventos citosólicos. La célula endotelial dañada y la plaqueta activada actúan juntas para generar el trombo hemostático en el sitio exacto de daño vascular.

Figura 4
Liberación y agregación de plaquetas

PROCOAGULANTES DEL PLASMA

Todos los procoagulantes [ver tabla 1], excepto el factor de von Willebrand se sintetizan en el hígado. El FvW se sintetiza en los megacariocitos y en las células endoteliales. Los procoagulantes dependientes de vitamina K son los factores II, VII, IX y X, y los anticoagulantes dependientes de vitamina K son la proteína C y la proteína S. Para cada uno de estos factores, la carboxilación de los residuos del ácido glutámico para formar residuos de ácido γ-carboxilación actúa como una señal de reconocimiento que guía la modificación postraducción de la proteína que se requiere para la actividad biológica.²³ Esta carboxilación es un proceso que depende de vitamina K.

Tabla 1 Procoagulantes y Anticoagulantes del Plasma en los Humanos

<i>Componente</i>	<i>Peso molecular</i>	<i>Concentración en plasma (µg/ml)</i>	<i>Función</i>	<i>Vida media biológica (hr)</i>
Fibrinógeno (factor I)	340,000	3,000	Estructural	72-120
Protrombina (factor II)	72,000	100	Proteasa cimógena	~72
Factor V	330,000	10	Cofactor	~12
Factor VII	50,000	0.5	Proteasa cimógena	3-6
Factor VIII	330,000	0.1	Cofactor	8-12
Factor IX	56,000	5	Proteasa cimógena	~24
Factor X	56,000	10	Proteasa cimógena	~36
Factor XI	160,000	5	Proteasa cimógena	~72
Factor XII	80,000	30	Proteasa cimógena	~48
Factor XIII	320,000	6	Estabiliza el coágulo	~200
Proteína C	62,000	4	Proteasa cimógena	6-16
Proteína S	80,000	25	Cofactor, forma libre y unida	?
FvW	225,000 x n*	10	Adhesión, acarreador del factor VIII	~20 [†]
Factor tisular	37,000	0.0	Cofactor/iniciador	?
AT-III	65,000	140	Actúa como una antiproteasa cuando se combina con heparina o heparán	~48

* n indica el número de subunidades.

† Depende de la función medida del FvW

Dentro del proceso general de coagulación, la acción de los procoagulantes depende de una proteasa que se une aun cofactor sobre la membrana para producir activación y amplificación del siguiente paso en la secuencia.¹³ Por ejemplo, la protrombinasa, que consiste en la proteasa de serina factor Xa se une a su cofactor y receptor, el factor Va, sobre las plaquetas y células endoteliales, convirtiendo a la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa).^{1,2} El factor VIII circula como parte de un complejo factor VIII:C (el procoagulante activo del factor VIII)-FvW. El FvW sirve como un acarreador, y puede proteger al factor VIII:C de la degradación proteolítica.

En la actualidad se considera que la vía extrínseca tiene gran importancia para mantener la hemostasia. El

complejo factor tisular/factor VIIa tiene un papel crucial dentro de la vía extrínseca al unirse y activar sus dos sustratos, el factor X y el factor IX. La importancia de la activación del factor IX a factor IXa se demuestra por las hemorragias tan graves que ocurren en los pacientes con deficiencia de este factor (hemofilia B o deficiencia de factor Christmas) y de su cofactor proteico, el factor VIII (hemofilia A). En forma semejante, debido a que los pacientes con deficiencia de factor XI no sufren hemorragias graves, sino que estas son variables o mínimas, parece ser que la activación por contacto (la vía intrínseca) tiene menor importancia fisiológica [ver figura 1]^{2,24}

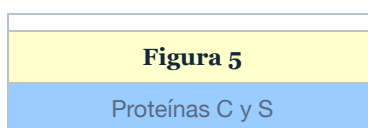
INHIBIDORES DE LA COAGULACION

Sistema AT-III-heparán (o AT-III-heparina)

Los inhibidores de la coagulación más importantes son la antitrombina III-heparán (o AT-III-heparina) y la proteína C. La AT-III antagoniza la acción de los procoagulantes proteasa de serina, o sea los factores XIIa, XIa, IXa, Xa y IIa, al formar con ellos complejos estoiquiométricos. El heparán (o heparina) se une a los residuos lisil de la AT-III, produciendo un cambio morfológico que hace que el sitio activo de la AT-III sea más accesible a los procoagulantes proteasa de serina.²⁵ Esta acción del heparán (o heparina) aumenta la inactivación de la trombina 750 veces, y la inactivación del factor Xa en un grado aún mayor. Sin embargo, tanto la trombina como el factor Xa son protegidos de la inactivación por AT-III-heparán cuando se unen a las plaquetas o a las células endoteliales. Al parecer, los proteoglucanos heparán Sulfato de la superficie luminal de las células endoteliales activan a la AT-III de modo idéntico al de la heparina.²⁵ Estos proteoglucanos se intercalan dentro de la membrana plasmática de las células endoteliales, la porción proteica de la molécula se inserta en el centro de la membrana y la porción polisacárida, que es análoga a la heparina, protruye de la superficie celular hacia el torrente sanguíneo.²⁵

Sistema proteína C-proteína S- trombomodulina

La proteína C y la proteína S son anticoagulantes dependientes de vitamina K que se sintetizan en el hígado, y la trombomodulina es un receptor que fija trombina sobre las células endoteliales y otras células.²⁶ Cuando la trombina (factor Ha) se une a la trombomodulina, es modificada de tal manera que no puede ya convertir al fibrinógeno en fibrina. El complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C, una proteasa de serina que degrada en forma proteolítica al factor Va y al factor VIIIa [ver figura 2e y figura 5]. La proteína C activada actúa en la superficie de la membrana, quizá en asociación con la proteína S y unida al receptor de la célula endotelial. La proteína C activada no sólo degrada a los factores VIIIa y Va, sino que también inhibe uno de los inhibidores de los activadores M plasminógeno, permitiendo así que el t-PA lise los coágulos sin oposición.²⁷⁻²⁹ Debido a los poderosos efectos de la proteína C, su activación está regulada en forma estrecha [ver figura 5], y su acción es bloqueada por el inhibidor de proteína C. La deficiencia de proteína C o de proteína S ocasiona estados de hipercoagulabilidad clínicamente importantes.³⁰



El sistema proteína C- proteína S también parece constituir un enlace entre la hemostasia y la inflamación. Por

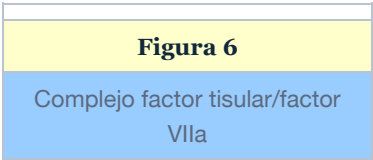
ejemplo, la exposición *in vitro* de las células endoteliales a interleucina-1 (IL-1) disminuye la concentración de trombomodulina a alrededor del 33 por ciento del nivel normal, y la función de la proteína C-proteína S amenos del 10 por ciento de los valores controles.^{27,28}

La proteína S circula en dos formas: forma libre, en la que es activa como anticoagulante, y una forma combinada, unida a la proteína C4b del sistema del complemento, que es inactiva. Debido a que el C4b actúa como un reactante de fase aguda, su aumento en los estados de inflamación o infección tiende a disminuir la actividad de la proteína S y, por lo tanto, aumenta la posibilidad de trombosis.

Inhibidor de la vía del factor tisular

Con el descubrimiento del sistema anticoagulante ATIII-heparán (o heparina) (que neutraliza los factores Xa, IIa, IXa y XIa) y del sistema proteína C-proteína Strombomodulina (que degrada a los factores Va y VIIIa), se han identificado anticoagulantes que controlan cada paso de la hemostasia, excepto el complejo factor tisular/ factor VIIa. Como se mencionó antes, en la actualidad se ha identificado un inhibidor específico de este complejo, que se denomina inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT).^{31,32}

El IVFT es una lipoproteína que es activada por el factor Xa. El complejo factor Xa/IVFT actúa en forma específica sobre el factor tisular/factor VIIa para formar un complejo cuaternario que provoca inactivación del factor tisular/ factor VIIa.^{12,31,32} El sistema está diseñado en forma admirable para detectar la producción excesiva de factor Xa y usar este acúmulo para detener su sitio de origen, el complejo factor fisular/factor VIIa [ver figura 6]. Debido a que no se ha identificado un estado de deficiencia de IVFT en los humanos, su función biológica se deduce de experimentos realizados *in vivo* en animales.³³



SISTEMA FIBRINOLITICO

Se supone que el daño a las células endoteliales, lo mismo que la activación de contacto del sistema intrínseco, desencadenan la fibrinólisis. La cicatrización de la herida comienza en cuanto se ha formado el trombo hemostático y establecido un coágulo con enlaces cruzados firmes en el sido del daño vascular. Entonces el coágulo debe ser lisado para restablecer la circulación sanguínea en el área.

El sistema fibrinolítico consiste principalmente del precursor enzimático plasminógeno que circula en el plasma como glu-plasminógeno (el aminoácido N-terminal es glutamato).³⁴ El plaminógeno contiene cinco estructuras de triple asa que son características de los componentes del sistema fibrinolítico. Un proceso de proteólisis limitada convierte al glu-plasminógeno en lis-plasminógeno (ahora el aminoácido N-terminal es lisina) y es el lis-plasminógeno el que se convierte, en forma preferente, en la enzima con actividad fibrinolítica, la plasmina. El plasminógeno interactúa con la fibrina por medio de sitios de unión de lisina, que pueden ser bloqueados por agentes parecidos a este aminoácido (v.gr., ácido e-aminocaproico o AEAC). La conversión crucial de

plasminógeno a plasmina está mediada por dos activadores del plasminógeno: el t-PA y la urocinasa (activador del plasminógeno que se encuentra en la orina), y ambos son empleados en la actualidad en la clínica como agentes fibrinolíticos. La molécula de t-PA producida en las células endoteliales y en otros tejidos también tiene dominios de asa, y convierte el plasminógeno en plasmina en forma lenta. Cuando el t-PA se une a la fibrina su acción aumenta cien veces. Esta especificidad por la fibrina es ideal desde el punto de vista fisiológico: un complejo ternario que consiste en fibrina, t-PA y plasminógeno, en el que el t-PA unido a fibrina convierte al plasminógeno asociado a la fibrina en plasmina justo en el sitio en que se encuentra el trombo de fibrina. La plasmina asociada a la fibrina también es protegida de la acción inhibitoria específica de la α_2 -antiplasmina. La prourocinasa, o activador urinario del plasminógeno de cadena única (scu-PA), es convertida por medio de proteólisis en urocinasa, o activador urinario del plasminógeno de doble cadena (tcu-PA), que tiene un dominio de asa (al igual que el plasminógeno y el t-PA). La urocinasa (tenPA) no tiene especificidad por la fibrina para convertir el plasminógeno en plasmina, mientras que el scu-PA sí la tiene.

Los inhibidores naturales de la fibrinólisis bloquean a la plasmina o a los dos activadores del plasminógeno, el t-PA y la urocinasa. La plasmina es inhibida con rapidez por interacción con su inhibidor, la α_2 -antiplasmina, a nivel de su sitio lisina. Sin embargo, cuando la plasmina está unida a fibrina, el sitio lisina está bloqueado y esto la protege en forma parcial contra el ataque de la α_2 -antiplasmina. Los activadores del plasminógeno son inhibidos por varios IAP, algunos de los cuales ya se han descrito.³⁵ El IAP-1 se encuentra en el plasma y es el principal inhibidor del t-PA y de la urocinasa. Su expresión y producción dependen de un control complejo, y el aumento en su concentración en plasma se asocia con trombosis. Las deficiencias de IAP-1 pueden causar fibrinólisis sin oposición y hemorragia.³⁶

Además del t-PA y de la urocinasa, existen por lo menos otras dos preparaciones fibrinolíticas que se usan en el ámbito clínico: la estreptocinasa y el complejo activador de plasminógeno anisolado y estreptocinasa (APSAC, por sus siglas en inglés, n. del t.). La estreptocinasa es una enzima bacteriana que primero se fija al plasminógeno del plasma, exponiendo su sitio activo y causando que parte del mismo se convierta en plasmina.^{17, 34} Después, el complejo plasminógeno-estreptocinasa se convierte en estreptocinasa-plasmina, que puede activar con facilidad al plasminógeno porque no es bloqueado por la α_2 -antiplasmina.¹⁷ La acción de la estreptocinasa-plasmina no es específica de la fibrina: este complejo degrada fibrinógeno y otros procoagulantes en plasma, lo mismo que coágulos de fibrina. El APSAC tiene mayor especificidad por la fibrina que la estreptocinasa y depende de la unión del componente lis-plasminógeno a la fibrina para localizar el complejo en el sitio del trombo. Después de que las enzimas tisulares locales desprenden el grupo acilo que cubre el sitio catalítico activo del plasminógeno, el complejo estreptocinasa-plasminógeno puede convertir el plasminógeno a plasmina de una forma relativamente específica por la fibrina.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) o Lp (4), es una lipoproteína de baja densidad que tiene una estructura semejante al plasminógeno y que puede ser el enlace entre la hemostasia y la aterosclerosis.³⁷ La concentración plasmática de Lp (a) es un predictor independiente e importante de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se encuentran partículas intactas de Lp (a) en la íntima de las arterias, casi siempre en asociación con placas ateroscleróticas. Es sorprendente que la Lp (a) tiene estructuras de asa semejantes a las del plasminógeno. La Lp(a) puede competir, por medio de estas asas, con el glu-plasminógeno por el sitio de unión en las células endoteliales, desplazando al plasminógeno y disminuyendo su formación en la superficie de la célula endotelial. Además, la Lp

(a) aumenta la expresión y síntesis del IAP-1, disminuyendo así la acción del t-PA³⁸ Como consecuencia de estas dos acciones se presenta una reducción importante en la fibrinólisis, lo que quizá facilite que se produzca el proceso trombótico al no tener oposición.

Producción y cinética de las plaquetas

Las plaquetas derivan de los megacariocitos, que se originan de células tronco mieloides pluripotenciales. Al parecer, la producción de plaquetas está controlada por una trombopoyetina que participa en la maduración final de los megacariocitos. Se han descrito otros factores que pueden tener cierta función en el control del crecimiento y diferenciación de las células formadoras de colonias de megacariocitos. Es posible que exista un solo factor estimulador de colonias de megacariocitos (FEC-Meg), así como un factor potencializador de los mismos (también denominado Pot-Meg), pero estos no han sido aún identificados ni purificados. Puede ser que el factor de células tronco, la interleucina-3 (IL-3), el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y la interleucina-6 (IL-6) todos tengan algún papel en el control de la megacariopoyesis.⁴⁰⁻⁴³

Los megacariocitos sufren endomitosis, en la que ocurren divisiones nucleares sin que exista división celular y después se presenta fusión nuclear, para formar una célula con un contenido cromosómico de 8n, 16n o 32n. En respuesta a una señal desconocida aún, el citoplasma megacariocítico se transforma en una serie de bandas, delgadas y cilíndricas que después toman una apariencia de gotas. Las constricciones a lo largo de las proyecciones tubulares se vuelven más pronunciadas y, al final, los fragmentos se separan para convertirse en porciones de megacariocitos que tienen el tamaño aproximado de las plaquetas.⁴⁴ El volumen de los megacariocitos correlaciona con la ploidía y madurez citoplásmica, mientras más grandes, producen mayor número de plaquetas.

En los estados trombocitopénicos se observan en sangre periférica plaquetas de gran tamaño llamadas megatrombocitos, sobre todo en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Existe gran discusión respecto a si los megatrombocitos son o no plaquetas jóvenes. Algunas plaquetas muy grandes que se observan en pacientes que se recuperan de una trombocitopenia inmune pueden estar separadas en forma incompleta, y al parecer derivan de megacariocitos que maduraron con una rapidez excesiva.⁴⁵ La presencia de estas llamadas proplaquetas puede ser la responsable del aumento en el volumen plaquetario promedio que ocurre durante la respuesta a, o la recuperación de una trombocitopenia aguda.

Las plaquetas que entran a la circulación sobreviven alrededor de 8.5 a 10 días, y tienen una vida media de alrededor de cuatro días. Alrededor del 30 a 40 por ciento de las plaquetas existen en un reservorio esplénico que puede intercambiarse en forma libre con las plaquetas circulantes.⁴⁶ Cuando aumenta la necesidad de plaquetas la producción puede aumentar siete a ocho veces. Debido a que no existe un reservorio de plaquetas en la médula ósea, esperando ser liberadas, los aumentos en el requerimiento de plaquetas dependen de un aumento en la síntesis. El tiempo de maduración de los megacariocitos no parece acortarse, pero el volumen de los mismos puede aumentar en circunstancias en que se requieren más plaquetas. Al parecer, se obtiene un mayor número de plaquetas, gracias a un mayor número de células activadas provenientes del reservorio de células tronco, y quizá por aumento en el volumen de los megacariocitos.

Pruebas de coagulación y su uso

Unas cuantas pruebas de coagulación pueden Ser eficaces para la detección de la función de los procoagulantes. La mayor parte de estas pruebas están basadas en mediciones del tiempo que se requiere para formar bandas de fibrina, que se pueden detectar por medio de dispositivos ópticos o eléctricos. En cada caso, la prolongación excesiva del tiempo de una de las pruebas puede representar una concentración anormalmente baja de algún factor [ver tabla 1], la presencia de un factor o factores biológicamente inactivos o la presencia de inhibidores.

Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) El TPT también llamado tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), evalúa el sistema intrínseco de la coagulación [ver figura 1]. En esta prueba se añade caolín, que proporciona una superficie extraña, al plasma total 6 minutos antes de la prueba, con el fin de provocar una activación máxima de los factores XII y XI. Enseguida se añade cefalina, un sustituto de los lípidos plaquetarios, al plasma y se registra el tiempo que se requiere para producir fibrina. Los valores normales del TPT varían en diferentes laboratorios, pero en general van de 25 a 39 segundos. Este rango normal tan amplio hace que sea poco práctico expresar el TPT en términos de porcentaje de un valor normal. Como el tiempo normal de protrombina es de 10 segundos y el tiempo que se requiere para formar un coágulo añadiendo cantidades óptimas de trombina al plasma es de 6 segundos, está claro que gran parte del TPT analiza la secuencia que precede a la activación del factor X [ver figura 1]. El TPT es más sensible a las alteraciones y deficiencias de la secuencia de activaciones de los procoagulantes que ocurren antes de la activación del factor X.

Tiempo de protrombina de un paso de Quick (TP) El TP es una prueba del sistema extrínseco que consiste en la agregación de factor tisular al plasma total y en la medición de la fibrina resultante, en condiciones normales, de nueve a 12 segundos. Por lo común, el TP se reporta en segundos, pero también pueden usarse curvas de tiempo y actividad basadas en estándares comerciales para expresar el TP como el porcentaje de la respuesta de una reserva plasmática normal. Un tercer método de información expresa el resultado como una relación de acuerdo con el valor normal de control. Así, se reportaría una relación de 2 si el paciente tuviera un tiempo de protrombina de 20 segundos y el valor control fuera de 10 segundos. El cálculo y notificación de los resultados del TP se complica aún más por el hecho de que las diferentes tromboplastinas comerciales tienen sensibilidad variable respecto a la reducción de los procoagulantes dependientes de vitamina K producida por los antagonistas de la vitamina K que se emplean en la práctica clínica. Por ejemplo, un estudio en Inglaterra puede notificar sobre la eficacia de un esquema de anticoagulación que produce una prolongación de dos a dos veces y media en el TP (usando la tromboplastina británica que es muy sensible). Un esquema de anticoagulación que logrará la misma relación de protrombina en un laboratorio norteamericano (que usa una tromboplastina mucho menos sensible) podría ser peligroso y originar hemorragias. La solución a este problema consiste en emplear la relación normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés, n. del t.) recomendada por la Organización Mundial de la Salud. De esta manera, se calibra la tromboplastina individual empleada en cada laboratorio contra una tromboplastina estándar de referencia, y el resultado se notifica como una relación de protrombina (como si cada laboratorio empleara la tromboplastina estándar de referencia) .⁴¹

El TP puede detectar deficiencias de factores 1, 11, V, VII y X. Los antagonistas del sistema extrínseco de la coagulación, incluyendo la antitrombina 111 activada por heparina o los productos de degradación de fibrina, pueden prolongar el tiempo de protrombina.

Tiempo de protrombina y proconvertina (P y P) El P y P no está muy disponible, pero es muy útil para

investigar una alteración detectada en el TP. En el P y P, el plasma se diluye 1:10, disminuyendo de esta manera los efectos de la heparina o de los productos de degradación de fibrina. Se agregan fuentes de factores 1 y V a la reacción, por lo que el P y P es sensible a deficiencias de factores II, VII y X. Si el TP y el P y P están prolongados en la misma magnitud, es probable que exista deficiencia del factor 11, VII o X. Si el TP está más prolongado que el P y P, quizá sean anormales los factores 1 y V o existan inhibidores de la conversión de fibrinógeno a fibrina. Dichos inhibidores incluyen productos de degradación de fibrina o antitrombina III activada por heparina. El P y P se reporta tanto en segundos como en porcentaje del normal.

Tiempo de trombina (TT) El TT se usa para investigar alteraciones que afectan la conversión del fibrinógeno en fibrina. Cuando se añaden cantidades óptimas de trombina al plasma, aparece fibrina en un lapso de 5 a 6 segundos. Como la trombina es una enzima muy potente puede bloquear a sus inhibidores *in vitro*. Sin embargo, si se agregan diluciones de trombina al plasma hasta que el TT normal sea de cerca de 16 segundos, los inhibidores de la conversión de fibrinógeno en fibrina, como los productos de degradación de fibrina o el cofactor antitrombinaheparina, pueden prolongar claramente el TT. Los pacientes con disfibrinogenemia y paraproteinemias también pueden tener un TT prolongado.

Tiempo de reptilasa (TR) La reptilasa es una enzima parecida a la trombina que convierte M fibrinógeno en fibrina, pero que no resulta afectada por el complejo heparina-antitrombina III. La presencia de productos de degradación de fibrina y fibrinógeno afecta menos al TR que al tiempo de trombina. Sin embargo, el efecto de los estados disfibrinogénicos es más acentuado en el TR que en el tiempo de trombina. Un tiempo de trombina prolongado y un TR normal indican que existe efecto de heparina⁴⁸. Algunos laboratorios clínicos utilizan columnas de adsorción de uso comercial que extraen la heparina para establecer si un resultado anormal es consecuencia de este anticoagulante.

Pruebas de la acción de trombina Como la trombina desempeña una función clave en la coagulación al afectar a plaquetas, fibrinógeno, factor V, factor VIII y factor XIII, se han diseñado pruebas para medir la acción de la trombina. La trombina actúa principalmente en el fibrinógeno al separar dos moléculas de los fibrinopéptidos A y B, y dejar una molécula del monómero de fibrina. En general no han tenido éxito los intentos por medir el monómero circulante usando la prueba de gelación de etanol o la prueba de paracoagulación del plasma con protamina (PPP). Se ha descrito un radioinmunoensayo para el fibrinopéptido A como índice de acción reciente de la trombina. Esta prueba puede usarse para evaluar la actividad de la trombina en una jeringa. Las mediciones del fibrinopéptido A pueden ser un indicador eficaz de la generación de trombina o de la actividad de la trombina.⁴⁹

Fibrinógeno El fibrinógeno, o factor I, está presente en cantidades que se pueden medir químicamente, y los resultados por lo común se informan como mg/dl.

Productos de degradación de fibrinógeno y fibrina El sistema fibrinolítico es activado por los mismos factores que inician la coagulación [ver figuras 1 y 3]. La plasmina ataca tanto al fibrinógeno como a la fibrina, produciendo productos de degradación de fibrina-fibrinógeno (PDF), que pueden ser detectados por varias técnicas. Un método común utilizado para detectar PDF consiste en medir el fibrinógeno y la fibrina identificable en suero inmunológicamente. Un índice elevado de productos de degradación no indica la existencia de hiperplasminemia generalizada, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada (CID), ya que las lesiones extensas o las enfermedades inflamatorias también pueden elevar los PDF. Existe una prueba más

precisa de los productos de degradación que detecta el dímero D de la Fibrina, un fragmento que es liberado por la degradación (mediada por plasmina) de la fibrina completamente polimerizada. Debido a que la coagulación intravascular genera fibrina polimerizada por completo, la detección del dímero D de la fibrina indica que ha ocurrido coagulación intravascular, seguida por la acción de la plasmina. En los casos de fibrinólisis primaria, la degradación del fibrinógeno o de los monómeros de fibrina soluble, por acción de la plasmina, no produce el dímero D [*ver figura 1*].

Factor XIII El factor XIII se puede detectar midiendo la solubilidad de un coágulo en urca. En vista de que sólo un pequeño porcentaje de la cantidad normal del factor XIII puede dar un resultado normal, esta prueba no debe usarse si el paciente ha sido transfundido dos o tres semanas antes.

Pruebas de plasminógeno, acción de la plasmina y de a-2-antiplasmina La activación del sistema de plasminógeno-plasmina se puede inferir a partir de la demostración de una prolongación del tiempo de trombina, disminución del nivel de fibrinógeno y elevación del nivel de los productos de degradación de la fibrina. Otra prueba utilizada para medir la activación del sistema de plasminógeno-plasmina es el tiempo de lisis de la euglobina. En esta prueba, que es una variante del tiempo de lisis del coágulo, se han eliminado sustancialmente los inhibidores de la fibrinólisis, de manera que se acorte el tiempo necesario para completar el análisis.

En la actualidad es posible determinar la plasmina y el inhibidor específico de plasmina o a-2-antiplasmina en forma directa. Durante la trombosis y fibrinólisis extensa, se consume plasminógeno a medida que se une a la fibrina y que es activado por varios activadores de plasminógeno [*ver figura 3*]. Si la utilización supera a la producción, los niveles de plasminógeno disminuyen. En la fibrinólisis primaria, los niveles elevados de plasmina circulante son contrarrestados por la a-2-antiplasmina. Este inhibidor inactiva a la plasmina al formar un complejo inerte estable con ella, y cuando el nivel de hiperplasminemia excede al nivel de producción de la a-2-antiplasmina se producirá una disminución en la concentración plasmática del inhibidor. Por consiguiente, las cifras bajas de a-2-antiplasmina suelen indicar hiperplasminemia. Otra prueba de acción de la plasmina, que hasta la fecha sólo existe en laboratorios de investigación, detecta la presencia en plasma del fragmento péptido B_{BI-42} en plasma [*ver figura 1*], formado por la acción proteolítica de la plasmina sobre el polímero de fibrina soluble.²⁵

PRUEBAS DE PLAQUETAS Y DE FUNCION PLAQUETARIA

Evaluación del frotis de sangre periférica El examen del frotis de sangre periférica proporciona información rápida y definitiva. En un frotis normal bien teñido habrá de 8 a 12 plaquetas por campo de gran aumento (1,000x), lo que corresponde a una cuenta plaquetaria normal de 150,000 a 300,000/mm³. El frotis de sangre periférica puede examinarse para determinar el grado de granulaciones plaquetarias y la posible existencia de megatrombocitos.

Tiempo de sangrado El tiempo de sangrado, realizado en forma cuidadosa y estandarizado, proporciona información útil acerca de la cuenta plaquetaria y su función. Existe un dispositivo, activado por un resorte, con el que puede efectuarse una incisión uniforme a una presión estándar sobre los capilares. El tiempo de sangrado suele ser normal cuando la cuenta plaquetaria es mayor de 100,000/mm³ y se prolonga de manera lineal inversa cuando se relaciona con cuentas inferiores. Un tiempo de sangrado prolongado y una cuenta plaquetaria mayor

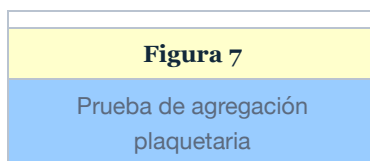
de 100,000 indican alteración en la función plaquetaria. Aunque el tiempo de sangrado es una herramienta tradicional en la evaluación de los pacientes, parece ser que un tiempo de sangrado normal no predice la seguridad al realizar varios procedimientos quirúrgico o invasores, ni el tiempo de sangrado anormal predice con exactitud la propensión a hemorragias.⁵⁰ El tiempo de sangrado puede ser útil para estudiar familias con enfermedad de von Willebrand (EvW) o con ciertas alteraciones funcionales de las plaquetas, pero hasta que existan datos de estudios prospectivos mejor controlados, no debe emplearse para predecir la posibilidad de hemorragia. Una excepción puede ser el estudio de pacientes con formas graves de EvW que van a someterse a cirugía, pero los datos respecto al uso de esta prueba no son aún claros.

Retracción del coágulo La retracción del coágulo es un método burdo que se puede usar para evaluar la función del mecanismo contráctil de las plaquetas.

Factor 3 plaquetario Hay métodos complicados para detectar el factor 3 plaquetario, el lípido de las plaquetas disponible para la coagulación en el punto de interacción de los factores IXa, VIII y en el punto de interacción de los factores Xa, V y II [ver figura 1], la prueba pocas veces tiene utilidad clínica.

Agregometría plaquetaria Los agregómetros plaquetarios son dispositivos simples que sirven para registrar la transmisión de luz a través de una suspensión de plaquetas. Cuando las plaquetas se agregan, la luz pasa con mayor facilidad a través de la suspensión. Para probar la agregación se añaden concentraciones diluidas de ADP a plasma citrado rico en plaquetas.

Después de que se agrega ADP se presenta una onda de agregación, seguida por una segunda onda. La segunda onda de agregación es estimulada por las sustancias liberadas de las plaquetas que participan en la agregación inicial inducida por ADP [ver figura 7].⁵¹ La segunda onda refleja la inducción de la reacción de liberación e indica el estado de las reservas de nucleótidos en las plaquetas. La ristocetina agrega plaquetas en presencia de FvW, y causa que las plaquetas no estimuladas expresen GPIb, que a su vez sirve como receptor del FvW.⁵² Después de que el FvW se fija a la GPIb, las plaquetas liberan ADP y serotonina, y ambos son agentes agregantes plaquetarios muy eficaces.



PRUEBAS DE INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA

Antitrombina III La actividad de la AT-III puede evaluarse por bioensayo e inmunoensayo.⁵³ Es importante contar con los dos tipos de estudio porque algunos pacientes que parecen tener valores normales de AT-III en las pruebas de inmunoensayo presentan niveles anormales cuando el factor se determina por pruebas funcionales.

Proteína C y proteína S En la actualidad existen métodos inmunológicos y funcionales de uso comercial para medir estos moduladores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Ambos tipos de pruebas son útiles, sobre todo para la evaluación de la deficiencia de la proteína S.⁵⁴ Los niveles de proteína C y S pueden

determinarse incluso en pacientes con insuficiencia hepática o que reciben warfarina. Si se le notifica con anticipación, el laboratorio puede informar el nivel de proteína C y proteína S en relación con el nivel de protrombina o de factor X, determinados con precisión mediante la prueba inmunoabsorbente ligada a enzimas (ELISA). Si el valor de proteína C o de proteína S está disminuido como resultado de insuficiencia hepática o de la ingestión de antagonistas de la vitamina K como la warfarina, la relación de cualquiera de estos anticoagulantes con la protrombina o el factor X será de 1 aproximadamente; sin embargo, cuando el paciente tiene una deficiencia oculta de proteína C o S, la relación será considerablemente menor de 1.

Estudio del paciente con trastornos hemorrágicos o trombóticos

Los datos clínicos guían el diagnóstico. Es de primordial importancia distinguir los trastornos hemorrágicos hereditarios de los trastornos adquiridos. Por lo tanto, son útiles las preguntas acerca de hemorragia cuando se practicó circuncisión, después de cirugía y, en especial, hemorragias durante extracciones dentales. La ausencia de hemorragia importante en el momento de la extracción de muelas del juicio impactadas es fuerte evidencia contra el diagnóstico de un trastorno hemorrágico congénito. El sangrado petequiral sugiere trombocitopenia o trastornos vasculares y puede ocurrir en los miembros inferiores o en las membranas bucales. Puede haber hemorragias en mucosas como resultado de trombocitopenia o por sobredosis de warfarina. En los hemofílicos se ven hemorragias de tejidos profundos, típicamente en la forma de hemartrosis. La aspirina puede alterar de manera significativa la hemostasia al inhibir la ciclooxigenasa plaquetaria [ver figura 4]. Es un problema identificar a la aspirina como causa de un trastorno hemorrágico porque varios cientos de fórmulas contienen aspirina y a menudo el nombre M preparado no informa en relación con su contenido de salicilatos.

En pacientes con trastornos trombóticos, la historia clínica debe enfocarse a investigar tabaquismo, hipertensión arterial, trombosis puerperal, cirugía y procedimientos ortopédicos. Otros datos clínicos importantes para el diagnóstico incluyen el antecedente de uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos, antecedentes familiares de tromboembolias venosas recurrentes o tromboembolias de aparición en la juventud. La presencia de trombosis en un sitio atípico indica la existencia de un estado de hipercoagulabilidad de fondo. La trombosis de la vena hepática, de la vena mesentérica o la necrosis cutánea posterior a la administración de warfarina debe orientar hacia la búsqueda de un estado hipercoagulable; la trombosis espontánea de la vena axilar también indica la presencia de este problema (ver adelante Estados de hipercoagulabilidad).

Disminución de la cuenta plaquetaria, trombocitopenia

La trombocitopenia puede ser causada por producción anormal de plaquetas, aumento en su eliminación debido a mecanismos inmunológicos o no inmunológicos, secuestro de plaquetas en el bazo, o a una combinación de todos estos mecanismos.

La presentación clínica de la trombocitopenia varía dependiendo de factores tales como la presencia o ausencia de pancitopenia y la etiología del trastorno. La característica clínica de la trombocitopenia son las petequias, que reflejan hemorragias probablemente a nivel del capilar o de la vena poscapilar. Las petequias por lo general ocurren en sitios de mayor presión intravascular. Por ejemplo, se desarrollan en las extremidades inferiores supuestamente debido a la mayor presión hidrostática en las venas de las piernas; aparecen en la mucosa oral de los carrillos porque los maseteros generan una fuerza enorme sobre la mucosa durante la masticación, y se encuentran en sitios donde las prendas de vestir ajustadas, como el sostén, producen aumento en la presión

intravascular.

Si la cuenta de plaquetas es muy baja, también puede observarse púrpura, hemorragias mucosas y aún hemorragias en los tejidos profundos. No existe un nivel umbral de plaquetas bien determinado por encima del cual los pacientes puedan considerarse a salvo de hemorragias secundarias a trombocitopenia. En general, los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) sangran menos con el mismo nivel de plaquetas que los pacientes con anemia aplásica. La medición de los volúmenes plaquetarios promedio usando contadores celulares automatizados han aclarado este hecho. Los pacientes con trombocitopenia importante (i.e., cuenta plaquetaria $< 20,000/\text{mm}^3$) y un volumen plaquetario bajo (menor 6.4 femtolitros por plaqueta) sangran más que los enfermos con volúmenes plaquetarios más grandes. Cuando las plaquetas se regeneran con rapidez, como ocurre en la PTI o durante la recuperación después de supresión de la médula ósea, se liberan plaquetas muy grandes a la circulación. Es posible que estas plaquetas grandes tengan un papel más eficaz en la hemostasia porque sean más activas desde el punto de vista metabólico.³⁵ Los pacientes de edad avanzada o que tienen otras enfermedades, sangran más que los pacientes jóvenes o que sólo sufren trombocitopenia. Los trastornos asociados, como la insuficiencia hepática o las enfermedades del tejido conjuntivo, aumentan el riesgo de presentar una hemorragia grave. Las petequias o la purpura sólo pocas veces son causa de preocupación clínica importante. En ocasiones puede presentarse una hemorragia transvaginal severa, pero el principal peligro lo constituyen las hemorragias intracraneanas, y esta preocupación es la que dirige el tratamiento.

El análisis de las causas clínicas comunes de la trombocitopenia [ver figura 2] provee un marco de referencia para el diagnóstico diferencial. Debe preguntarse al paciente sobre los antecedentes de ingesta de medicamentos (incluyendo el abuso de sustancias por vía intravenosa), patrones de actividad sexual y antecedente de transfusiones; y se le explorará en busca de evidencia de anemia, infección neutropénica, enfermedad del tejido conjuntivo, linfoma o estado de inmunodeficiencia. La evaluación del tamaño del bazo merece especial atención. El frotis de sangre periférica establece con rapidez si existe trombocitopenia, revela las alteraciones morfológicas de las plaquetas e indica si existe policromatofilia, neutropenia, linfopenia, blastos, esferocitosis o eritrocitos fragmentados microangiopáticos. La cuenta plaquetaria, la citología hemática completa y la cuenta de reticulocitos confirman el grado de trombocitopenia e indican si existe regeneración de eritrocitos por anemia o cualquier alteración de leucocitos. El volumen plaquetario promedio, determinado por contadores automatizados de células sanguíneas, puede proporcionar un dato adicional respecto a la causa de la trombocitopenia. Los volúmenes plaquetarios disminuidos (< 6.4 femtolitros) indican defectos de producción, mientras que los volúmenes elevados sugieren regeneración plaquetaria rápida o producción displásica de plaquetas.⁵⁵ La aspiración de la médula ósea, con o sin biopsia de Jamshidi, es decisiva para el diagnóstico diferencial.

DEFECTOS EN LA PRODUCCION DE PLAQUETAS

El hallazgo de una médula hipoplásica en la cual la celularidad total está reducida, con disminución concomitante en los megacariocitos, implica anemia aplásica. Se debe investigar toxicidad por medicamentos. La médula que está fibrosada o infiltrada con células leucémicas u otras células malignas representa el síndrome de pancitopenia por médula infiltrada.

Una biopsia medular que muestra celularidad y maduración normales de los precursores eritroides y mieloides, con disminución de] número de megacariocitos que aparentemente son normales, sugiere que el paciente ha ingerido un medicamento que afecta específicamente a las células progenitoras megacariocíticas o a las células

precursoras de esta línea.⁵⁶⁻⁶⁰ El etanol produce también megacariopoyesis ineficaz.⁵⁶ Aún no está claro si el oro tiene efectos pancitopénicos generales o si deprime en forma selectiva las líneas megacariocíticas. La ingestión de medicamentos también puede causar trombocitopenia al aumentar la eliminación de plaquetas, y en estas condiciones el número de megacariocitos puede estar aumentado.

En la deficiencia de vitamina B₁₂ y de folatos están afectadas las tres líneas celulares de la médula ósea. En consecuencia, además de la eritropoyesis ineficaz megaloblástica, los pacientes afectados también tienen megacariopoyesis ineficaz, y sus frotis de médula ósea muestran muchos megacariocitos grandes hiperlobulados. Algunos trastornos mieloproliferativos se caracterizan por megacariopoyesis ineficaz con megacariocitos binucleados, atípicos.

Tratamiento

Si se identifica un agente agresor, se debe suspender su administración. Se ha usado dimercaprol (13 AL en aceite) para tratar la trombocitopenia inducida por oro, pero con resultados benéficos objetivos solo ocasionales. Para las deficiencias de vitamina B₁₂ y de folatos se requieren tratamientos sustitutivos específicos.

Cuando la trombocitopenia ocasiona hemorragias importantes se requerirá la administración de plaquetas hasta que el problema pueda complementarse con otras formas de tratamiento. Cada unidad de concentrado plaquetario transfundido de donadores al azar, eleva la cuenta plaquetaria aproximadamente 10,000/mm³/m² de superficie corporal. Por lo tanto, la administración de 5 o 6 paquetes plaquetarios debe aumentar la cuenta plaquetaria aproximadamente de 40,000 a 50,000/mm³. La mitad de las plaquetas transfundidas estarán circulando cerca de 24 horas. Se debe continuar la transfusión de plaquetas, 2 a 3 veces por semana, para evitar hemorragias hasta lograr una mejoría o hasta que el paciente se haya aloimmunizado a las plaquetas. Se ha preconizado que la administración continua de prednisona en dosis de 20 a 30 mg/día mantiene la integridad vascular, pero es cuestionable si los corticoesteroides deben usarse en vista de su eficacia no probada y de sus efectos colaterales indeseables.

ELIMINACION PLAQUETARIA ACELERADA POR DESTRUCCION INMUNOLOGICA

Cuando un paciente tiene trombocitopenia a pesar de gran cantidad de megacariocitos normales en la médula, es probable que el mecanismo del trastorno sea la eliminación acelerada de plaquetas, aunque en ocasiones también puede deberse a una escasa producción de plaquetas.⁶¹ Las pruebas que miden la supervivencia de plaquetas marcadas con cromio-51 o indio-111-oxina, cuando están disponibles, pueden demostrar la velocidad de la pérdida de las plaquetas. En condiciones normales las plaquetas sobreviven 10 días y tienen una vida media de alrededor de 4 días. En los estados de eliminación acelerada, como en la PTI, la vida media plaquetaria puede ser tan corta como de 30 a 60 minutos. La cuenta de plaquetas refleja entonces el equilibrio logrado entre la eliminación plaquetaria acelerada y la megacariopoyesis compensatoria, que puede aumentar aproximadamente siete veces sobre su valor normal.

Los estudios de supervivencia plaquetaria no están disponibles en todos los laboratorios y en general no se necesitan para determinar si existe remoción acelerada de plaquetas. En casos en los que el mecanismo de la trombocitopenia esté en duda, la infusión de plaquetas de donadores al azar puede usarse como procedimiento diagnóstico y terapéutico. Cuando la remoción plaquetaria acelerada es responsable de la trombocitopenia, la

transfusión de 6 unidades de concentrado plaquetario sólo aumenta un poco la cuenta plaquetaria, que enseguida vuelve a valores basales en menos de 24 horas. Sin embargo, esta prueba terapéutica se vuelve poco confiable si el paciente ha sido previamente aloinmunizado a las plaquetas por transfusiones de sangre o de plaquetas, o por embarazos múltiples.

Cuando la trombocitopenia del paciente parezca ser causada por remoción acelerada, debe hacerse un diagnóstico diferencial rápido [ver tabla 2]. Es fundamental investigar el antecedente de ingestión de medicamentos, como lo es una historia de lupus eritematosodiseminado, linfoma o anemia hemolítica adquirida Coombs-positiva. En forma similar, infecciones tales como septicemia, varicela, mononucleosis infecciosa o por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pueden ser importantes para la etiología. Las alteraciones concomitantes de las pruebas de los procoagulantes indican coagulación intravascular diseminada, mientras que la evidencia de hemólisis intravascular con glóbulos rojos microangiopáticos sugiere lesión vascular, como puede ocurrir en la púrpura trombocitopénica trombótica o en el síndrome urémico hemolítico.

***Tabla 2* Causas de trombocitopenia**

<i>Tipo</i>	<i>Padecimiento</i>	<i>Causa</i>
Anomalías en la producción de plaquetas	Aplasia o hipoplasia, medular, paitopenia	Radiación Inducida por medicamentos citotóxicos o de otro tipo Idiopática
	Infiltración selectiva de la producción de plaquetas	Enfermedades malignas Fibrosis
	Afeccion selectiva de producción de plaquetas	Inducida por medicamentos oro, sulfonamidas, etanol, tiacidas, fenilbutazona, trimetoprim-sulfametoxazol Infecciones: rubéola durante la niñez ¿Golpe de calor?
	Megacariopoyesis ineficaz	Deficiencia de vitamina B ₁₂ Deficiencia de ácido fólico Enfermedades mieloproliferativas Alcoholismo
	Deficiencias en la producción de plaquetas, congénitas o adquiridas	
Eliminación acelerada de plaquetas	Destrucción inmunológica	Autoanticuerpos: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), lupus eritematoso generalizado, ciertos linfomas, PTI asociada con anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva (síndrome de Evans) Anticuerpos comprobados contra medicamentos: quinidina, quinina Infecciones: mononucleosis infecciosa, paludismo, septicemia para gram negativos, ¿varicela? Sospecha de anticuerpos contra medicamentos: diuréticos tóxicos, ácido aminosalicílico, acetaminofén, diazepam, sulfisoxazol, fenitoína, heparina ⁵⁹ Púrpura postransfusión
	Eliminación no inmunológica	Coagulación intravascular diseminada, preeclampsia, vasculitis Anemia hemolítica microangiopática, lesión vascular grave, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica Inducida por medicamentos: ristocetina, ¿heparina? Eliminación de plaquetas por transfusión masiva con sangre almacenada Hemangiomas gigantes ¿Septicemia por gram negativo?

Secuestro de plaquetas	Hiperesplenismo	Esplenomegalia (retiene del 50 al 80 por ciento de las plaquetas, en lugar de su capacidad normal de 20 a 30 por ciento; es posible un intercambio con las plaquetas circulantes)

Púrpura trombocitopénica idiopática/púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI/PTA)

Fisiopatología En 1951, en un intento por determinar las bases de la púrpura trombocitopénica idiopática, el hematólogo norteamericano William Harrington se transfundió a sí mismo plasma de un paciente con este trastorno. El hecho de que después haya desarrollado trombocitopenia severa fue muy sugestivo de la participación de un factor antiplaquetario destructivo circulante. La observación de que las mujeres con PTI a menudo tenían hijos trombocitopénicos también apoyaba esta hipótesis. Estudios subsecuentes⁶² han demostrado que cerca del 90 por ciento de los pacientes diagnosticados como portadores de PTI tienen cantidades aumentadas de inmunoglobulinas unidas a las plaquetas, la llamada IgG relacionada con las plaquetas (IgG-RP).⁶³ El nivel de IgG plaquetaria se relaciona directamente con la severidad de la trombocitopenia.⁶³ Aunque la destrucción acelerada de las plaquetas es el fenómeno fisiopatológico clave en la PTI, la disminución en la producción de plaquetas contribuye a la gravedad de la trombocitopenia en muchos pacientes.⁶⁴

Con más frecuencia la inmunoglobulina que se localiza sobre la membrana de la plaqueta es de tipo IgG, y dirigida contra la glucoproteína plaquetaria GPIIb-IIIa o GPIb.⁶¹ Cuando la densidad del anticuerpo es lo suficientemente grande, también puede fijarse complemento. En ocasiones también se encuentran anticuerpos de IgA e IgM. La IgG1 es la subclase de IgG que se encuentra con más frecuencia sobre las plaquetas en la PTI/PTA, pero también pueden encontrarse IgG2, IgG3 e IgG4; la subclase IgG3 produce una enfermedad más grave. Estos anticuerpos no se absorben como complejos inmunes en la superficie plaquetaria debido a que no se unen a los sitios receptores de la porción Fc de la plaqueta, sino que están unidos a la membrana plaquetaria por sus porciones Fab y parecen dirigirse contra antígenos de la membrana plaquetaria.

En la púrpura trombocitopénica idiopática aparecen con frecuencia complejos inmunes circulantes que pueden reflejar la unión de anticuerpos antiplaquetarios a antígenos solubilizados (de las plaquetas). Tales complejos inmunes se unen en seguida a los receptores Fc plaquetarios. La unión de los complejos inmunes a las plaquetas puede no ejercer efectos patológicos, puede reforzar el ataque de los macrófagos o puede llegar a ser el mecanismo principal que induce el ataque de macrófagos y la destrucción de las plaquetas cubiertas. Los complejos inmunes circulantes componentes del complemento unidos a las plaquetas. Los complejos inmunes séricos que pueden fijarse y destruir a las plaquetas en estos pacientes parecen consistir en fragmentos F(ab')₂ de anticuerpo el anticuerpo antiplaquetario se forma principalmente en las células linfoides esplénicas, se sintetiza en los linfocitos medulares, lo que explica en parte los complejos efectos de la esplenectomía. La IG-RP causa que la plaqueta afectada sea atrapada y destruida en forma extravascular por el sistema monocito-macrófago y puede interferir con la producción de plaquetas por los megacariocitos.⁶¹ Este sistema reconoce o la porción Fc del anticuerpo unido o el C3b, cuando también se fija complemento. Los macrófagos esplénicos son los más activos para eliminar y destruir a las plaquetas porque en condiciones normales más de una tercera parte de éstas se localizan en el bazo, la circulación esplénica es lenta y el anticuerpo antiplaquetario se elabora en forma local.^{65,68} Los macrófagos hepáticos pueden también eliminar a las plaquetas cubiertas por anticuerpos, pero sólo cuando el padecimiento es grave.⁶⁹

Por consiguiente, la púrpura trombocitopénica idiopática se caracteriza sobre todo por la destrucción rápida de plaquetas. La médula ósea responde a la trombocitopenia, sobre todo cuando es grave, aumentando la producción plaquetaria. Sin embargo, las mediciones indican que la médula ósea puede aumentar la producción de plaquetas sólo de 2.3 a 5.0 veces, en lugar de llegar al máximo teórico de siete veces.⁶⁵ Parece ser que el mismo anticuerpo antiplaquetario reacciona también con los antígenos de los megacariocitos supuestamente parecidos al antígeno plaquetario. Esta reacción antígenoanticuerpo inhibe la megacariopoyesis y de esta manera se explica en forma parcial la respuesta medular subóptima. De hecho, existen informes de pacientes con PTI que aparentemente no tienen megacariocitos identificables en la médula ósea.⁷⁰ En tales casos, el anticuerpo antiplaquetario inhibió el crecimiento de las unidades formadoras de colonias de megacariocitos.⁷¹

Es probable que exista predisposición genética para el desarrollo de púrpura trombocitopénica idiopática, pero los estudios del HLA aún no han resuelto esta situación. Sin duda el hallazgo de PTI en dos gemelos monocigotos indica la existencia de una base genética para la enfermedad.⁷² Por lo general, las plaquetas producidas en la púrpura trombocitopénica idiopática son grandes y con gran actividad metabólica; también son eficaces para controlar el tiempo de sangrado.^{68,73} En ocasiones, sin embargo, se ha informado que las plaquetas de pacientes con PTI funcionan en forma anormal. Es probable que un paciente con PTI, recuento plaquetario de 50,000 a 100,000/mm³ y hemorragias, presente una prolongación del tiempo desangrado que indique la presencia de una alteración en el funcionamiento de las plaquetas. En un estudio se demostró que las plaquetas de tres pacientes con estos datos clínicos mostraron agregación anormal y trastornos en el metabolismo del ácido araquidónico en su conversión a tromboxano A₂ [ver figura 4].^{68,74} Estudios realizados en otros enfermos con PTI y plaquetas anormales revelan la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los componentes de la membrana plaquetaria GPIb o GPIIb/IIIa, que inhiben la adhesión o agregación plaquetarias.⁶³

En ocasiones ocurren remisiones clínicas aparentes en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. En tales casos, el recuento plaquetario vuelve a la normalidad aunque continúa la remoción acelerada de plaquetas.⁷³ Esta situación, llamada trombocitopenia compensada, puede compararse conceptualmente a la hemólisis compensada. Es probable que su existencia explique las remisiones y exacerbaciones espontáneas, que caracterizan la evolución clínica del trastorno crónico. Cuando las plaquetas están siendo destruidas a una velocidad acelerada, o incluso con pequeñas variaciones en la producción de las plaquetas, debidas a medicamentos o a ciertas infecciones virales, puede precipitarse una recaída clínica. Asimismo, la función reforzada de los monocitos durante las infecciones virales puede acelerar aún más la remoción de plaquetas, siendo responsable de tales recaídas.⁶⁵ En forma similar, las infecciones pueden aumentar la producción de anticuerpos plaquetarios al causar activación policlonal de linfocitos B.⁶³

Diagnóstico La púrpura trombocitopénica idiopática y el púrpura trombocitopénica autoinmune aparecen de manera típica en mujeres jóvenes, pero otros grupos también pueden resultar afectados. La epidemia de SIDA ha tenido un efecto importante en la prevalencia de esta enfermedad. En algunas comunidades la prevalencia de PTI en mujeres jóvenes ha sido superada por su aparición en varones seropositivos para la infección por VIH. Tales pacientes incluyen hemofílicos dependientes de transfusiones, homosexuales y adictos a drogas por vía intravenosa.^{75,76} No existe antecedente relevante de ingestión de medicamentos. La mononucleosis infecciosa puede contribuir a la destrucción plaquetaria autoinmune, y es importante buscar datos clínicos de este trastorno.⁶⁸ La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también se asocian con púrpura trombocitopénica idiopática y con trombocitopenia autoinmune.^{77,78} Algunos investigadores recomiendan incluso

realizar pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con PTI para evitar llevar a cabo 1 esplenectomía en un paciente con hipertiroidismo no diagnosticado.

En las mujeres afectadas puede haber sangrado uterino importante. La presencia de, vesículas hemáticas en la boca es un dato indicador de trombocitopenia grave. Las hemorragias retinianas son raras. En todos los pacientes debe realizarse una exploración neurológica completa y cuida dosis ante la posibilidad de hemorragia M sistema nervioso central.

En los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática típica no complicada el bazo no es palpable. La presencia de un bazo palpable indica la posibilidad de que entre las causas de trombocitopenia se encuentren el lupus eritematoso generalizado, el linfoma, el síndrome de Evans, la mononucleosis infecciosa o el hiperesplenismo.

El frotis de sangre periférica no muestra alteraciones de los leucocitos a menos que la hemorragia a través de las mucosas haya sido tan grave para producir deficiencia de hierro; las pocas plaquetas que se encuentran son grandes y muy granulares. La médula ósea muestra abundantes megacariocitos, muchos de los cuales son jóvenes; los precursores eritroides y mieloides permanecen normales. Los resultados de las pruebas para investigar lupus eritematoso generalizado son negativos.

Los niveles de inmunoglobulina G relacionada con las plaquetas están elevados, pero también se incrementan en otras formas de púrpura trombocitopénica. La utilidad de las pruebas para determinar la IgG-RP en el diagnóstico de M es motivo de discusión. Aunque la sensibilidad de las diversas pruebas se aproxima al 90 por ciento, su especificidades tan solo del 25 por ciento.⁶³ Por lo tanto, algunos expertos en la materia no consideran que la prueba de IgG-RP tenga utilidad clínica.^{63,79} Sin embargo, otros investigadores sostienen que la determinación cuidadosa de la IgG-RP puede distinguir entre los casos de trombocitopenia inmune y los que no tienen una causa inmunológica.⁸⁰ La IgG relacionada con las plaquetas existe en dos reservorios: (1) en granulos alfa, como resultado de endocitosis, y (2) sobre la superficie plaquetaria. Los anticuerpos de superficie son responsables del 0.5 por ciento de las inmunoglobulinas plaquetarias totales y quizá estén compuestas principalmente de anticuerpos plaquetarios más otras inmunoglobulinas de superficie asociadas. Incluso las mediciones cuidadosas de las inmunoglobulinas en la superficie plaquetaria no distinguen en forma invariable la PTI de otras formas de trombocitopenia que se caracterizan por eliminación acelerada de plaquetas y por la presencia de plaquetas grandes recién formadas, en la circulación.⁸¹ De cualquier modo, las pruebas de IgG-RP no son necesarias, ya que a menudo el diagnóstico de PTI se realiza con certeza con base en los siguientes datos: presencia de trombocitopenia con manifestaciones clínicas, a pesar de encontrar una cifra normal o aumentada de megacariocitos de apariencia normal en la médula ósea y en ausencia de datos clínicos característicos de otras enfermedades (ver antes).⁷⁹ En los casos en que el diagnóstico de PTI está en duda, la prueba de IgG-RP es aún menos específica.

La púrpura trombocitopénica idiopática aguda es más común en niños y adultos jóvenes y con frecuencia la precede una enfermedad viral. En menos de tres meses se observa remisión espontánea permanente. La púrpura trombocitopénica idiopática crónica de tipo adulto es una afección que persiste por más de tres meses. Aunque la forma crónica presenta remisiones y recaídas espontáneas, son raras las remisiones espontáneas a largo plazo.

Tratamiento La púrpura trombocitopénica idiopática es un trastorno relativamente benigno que tiene una tasa

de mortalidad de alrededor de uno a cinco por ciento; la mayoría de las muertes son causadas por hemorragia intracraneana.^{65,68} El tratamiento varía dependiendo de la presentación clínica de las hemorragias, el paciente puede presentar solo petequias, hemorragias mucosas moderadas, hemorragias mucosas graves o hemorragias del sistema nervioso central. El tratamiento de los pacientes con PTI refractaria o durante el embarazo requiere atención especial. Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar un tratamiento más, cuidadoso que los enfermos más jóvenes. Por ejemplo, los pacientes mayores de 60 años tienen un riesgo 20 veces mayor de sufrir hemorragias graves que los individuos menores de 40 años de edad que tienen la misma cuenta plaquetaria.⁸²

Presentación con petequias solamente ("púrpura seca") Los pacientes que sólo presentan petequias no necesitan tratamiento activo. Se les puede vigilar y simplemente indicarles que estén alertas ante cualquier hemorragia en mucosas o la aparición de nuevas petequias, de manera que de inmediato pueda instituirse el tratamiento en caso de que se deteriore su estado. Las infecciones virales o bacterianas pueden provocar una recaída causando activación de los macrófagos, supresión megacariocítica o incremento en la actividad de las células B.⁶³ Es aconsejable evitar la aspirina.

Presentación con hemorragia moderada en las mucosas ("púrpura húmeda") El tratamiento para los pacientes con hemorragia moderada de las mucosas se inicia con esteroides, por ejemplo, prednisona en una dosis de 60 a 100 mg/día en porciones divididas. A menos que la hemorragia sea severa, el paciente no necesita ser hospitalizado y puede guardar reposo en casa. Se debe evitar la actividad física intensa, en particular cualquier actividad relacionada con la maniobra de Valsalva, para no aumentar la presión intracraneana. Se debe hacer hincapié sobre el riesgo de tomar aspirina y otros agentes antiplaquetarios. Si es necesario, se pueden transfundir glóbulos rojos, pero rara vez es necesario transfundir plaquetas en tales casos.

Los esteroides interfieren con el ataque de los macrófagos a las plaquetas y eventualmente reducen la cantidad de anticuerpo antiplaquetario que producen las células linfoides esplénicas y la médula. Por lo general la cuenta plaquetaria aumenta en un lapso de varios días a 2 o 3 semanas después del tratamiento. Cuando la cuenta plaquetaria ha alcanzado niveles normales, se pueden ir disminuyendo las dosis de esteroides en un periodo de 3 a 4 semanas. Aunque algunos investigadores han publicado remisiones completas a largo plazo con el tratamiento a base sólo de esteroides hasta en un 20 por ciento de casos,^{65,68} los autores pocas veces han observado tales respuestas en el Hospital de la Universidad de Stanford.

La esplenectomía está indicada cuando la cuenta plaquetaria empieza a disminuir de nuevo. El procedimiento produce remisiones prolongadas en 65 a 80 por ciento de los pacientes con PTI.^{65,68,83} Lo mejor es reiniciar los esteroides antes de la esplenectomía, de manera que el paciente tenga una cuenta plaquetaria de por lo menos 30,000 a 50,000/mm³ en el momento de la cirugía. En general, la cuenta plaquetaria empieza a aumentar al primer día de posoperatorio, frecuentemente sobrepasando los valores normales para la segunda semana. Aunque hay publicaciones contradictorias en la literatura, el autor no cree que las mediciones del secuestro esplénico de plaquetas marcadas con radioisótopos pueda predecir en forma precisa el éxito o fracaso de la esplenectomía. El efecto de la esplenectomía depende no sólo de la eliminación de la función de atrapamiento y filtrado del bazo, sino también de la remoción de la reserva de células linfoides esplénicas, que son una fuente importante de anticuerpos antiplaquetarios.⁸⁴

En pacientes de edad avanzada o en mal estado general, y que por lo tanto no tolerarían la esplenectomía, se puede tratar de controlar la enfermedad administrando la cantidad mínima de esteroides necesaria para

aumentar el recuento plaquetario de 30,000 a 50,000/mm³, un nivel por arriba del cual rara vez ocurren hemorragias graves. Como alternativa, se pueden administrar dosis de 1 a 2 mg de vincristina intravenosa en intervalos de cinco a siete días. Es de esperarse que la respuesta ocurra entre tres a seis semanas; por lo tanto, no se recomienda prolongar el tratamiento con vincristina más allá de este periodo. Aún cuando ocurra una respuesta satisfactoria a la vincristina, a menudo ésta es transitoria. Es preferible administrar la vincristina o la vinblastina por infusión lenta, en lugar de la inyección en bolo, de tal manera que cuando las pocas plaquetas restantes cubiertas de inmunoglobulinas capten el medicamento y sean fagocitadas por los macrófagos, éstos sean destruidos. En este método, la vincristina en dosis de 0.03 mg/kg, o la vinblastina en dosis de 0.1 mg/kg, se disuelven en 500 a 1,000 ml de solución salina isotónica y se administran por bomba de infusión continua por un periodo de seis a ocho horas. El envase y el equipo de venoclisis se cubren con aluminio para evitar la degradación de los medicamentos por la luz ultravioleta. El tratamiento debe repetirse cada cinco a 10 días, y un fármaco puede sustituirse por otro, dependiendo del desarrollo de toxicidad: neurotoxicidad en el caso de la vincristina, y mielosupresión con leucopenia en el caso de la vinblastina. Aunque la infusión prolongada es atractiva en principio, puede constituir un problema cuando se adapta a un programa de cuidados ambulatorios.⁸⁵ La utilidad de fármacos potencialmente peligrosos como ciclofosfamida o azatioprina en el tratamiento de los casos clasificados como fracasos terapéuticos, sigue siendo dudoso, en vista de que estos enfermos evolucionan en forma satisfactoria.

El danazol se ha utilizado en la PTI crónica. Puede administrarse solo o en combinación con esteroides para permitir la reducción en la dosis de los últimos. La dosis habitual de danazol es de 200 mg tres a cuatro veces al día (10 a 15 mg/kg/día v.o.). Cuando hay respuesta satisfactoria, suele presentarse hasta después de dos o tres meses del tratamiento. El efecto benéfico del danazol podría deberse a la reducción en el número de receptores Fc situados sobre los monocitos. Es probable que la vinblastina tenga una acción similar, y que altere la capacidad de los monocitos y quizá de los macrófagos que fagocitan las plaquetas cubiertas de IgG.^{63,86}

La administración de vacuna neumocócica a los pacientes esplenectomizados es una práctica clínica común. Sin embargo, esta vacuna ha provocado recaídas de la PTI cuando se administra a pacientes que estaban en remisión.⁸⁷ Un método para resolver este problema es no administrar la vacuna y vigilar cuidadosamente al paciente en busca de signos de infección neumocócica. Sin embargo, quizá sea preferible administrar la vacuna antes de la cirugía.⁶⁸

Presentación con hemorragia severa de las mucosas o del sistema nervioso central La hemorragia severa de las mucosas o del sistema nervioso central es una auténtica urgencia médica, que requiere hospitalización. Al paciente se le debe colocar en una unidad capaz de proporcionar las atenciones adecuadas. Se transfunden glóbulos rojos según se requieran, y se administra prednisona inmediatamente, iniciando con una dosis de 100 mg y continuando con 25 mg cada 6 horas. Se transfunden plaquetas con la esperanza de que tengan algún efecto durante su breve circulación, aun cuando sean destruidas junto con las plaquetas del propio paciente y no produzcan un aumento medible en la cuenta plaquetaria. Se desconoce la cantidad apropiada de plaquetas que deben transfundirse, pero parece ser razonable la administración de 6 a 20 unidades de plaquetas de donadores al azar, cada 6 a 12 horas.⁸⁸ El autor acostumbra administrar 2 mg de vincristina por vía intravenosa en infusión continua durante 6 horas,⁸⁵ y repetir la dosis en 5 días si la cuenta plaquetaria no ha empezado a aumentar. No hay datos para apoyar el uso de vincristina en tales circunstancias, pero los riesgos de este tratamiento son bastante menores en relación con los beneficios potenciales. Cuando existe hemorragia uterina severa puede administrarse una sola dosis intravenosa de 25 mg de estrógenos conjugados para controlar

la hemorragia, después de lo cual se puede realizar la esplenectomía.

Puede realizarse esplenectomía de urgencia en casos de hemorragia severa e incontrolable del tubo digestivo o vaginal. Al iniciar la cirugía se administran al paciente 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa, seguidos de 6 unidades de plaquetas de donadores al azar. Se transfunden otras 6 unidades de plaquetas después de que el cirujano divide el pedículo esplénico. Se administran también esteroides, en dosis de 60 a 100 mg de prednisona o prednisolona, hasta que la cuenta plaquetaria comience a normalizarse. En el estado agudo, algunos investigadores recomiendan el tratamiento con megadosis de esteroides, esto es, la infusión de 1 g de metilprednisolona durante un periodo de 30 minutos cada día durante tres días consecutivos.⁸⁹ La transfusión de plaquetas después del bolo de metilprednisolona puede ser benéfico, cuando la transfusión de plaquetas no fue eficaz sin este esteroide. También se pueden considerar otras alternativas de tratamiento, además de la esplenectomía de urgencia (ver adelante).

Si se sospecha hemorragia en el sistema nervioso central, puede llevarse a cabo una punción lumbar usando una aguja del No. 20; el procedimiento debe hacerse con cuidado a causa de la trombocitopenia severa. Si los datos clínicos sugieren la posibilidad o probabilidad de una hemorragia del sistema nervioso central en evolución, se puede realizar una tomografía computada para confirmar el diagnóstico. La decisión de llevar a cabo una tomografía computada es motivo de controversia, pero el autor recomienda no transferir al paciente fuera de la unidad para dicho procedimiento, ya que podría ser desastroso retirarlo de la vigilancia minuciosa y del tratamiento en ese momento.

Cuando se sospecha la existencia de una hemorragia inminente o establecida en el SNC o una hemorragia no controlada en otros sitios, el médico tiene varias opciones terapéuticas: esplenectomía de urgencia (ver antes), plasmaféresis o administración intravenosa de gamaglobulina humana en dosis altas. Aunque no hay estudios controlados comparando estas tres modalidades, el autor prefiere la administración de IgG humana por vía intravenosa, lo que ha producido una mejoría transitoria de la trombocitopenia. La IgG por lo general se aplica en dosis de 18 a 25 g diarios en un lapso de 30 a 60 minutos; la dosis total recomendada en un periodo de cuatro a cinco días es de 1.0 a 1.5 g/kg.^{90,91} Otro grupo de investigadores administra IgG intravenosa en dosis hasta de 0.8 g/kg/día, durante cinco días. Una dosis tan alta de IgG, que representa lo veces la cantidad de IgG sintetizada en un día, produce una respuesta temporal en alrededor de cinco a siete días.⁹⁵ En caso de urgencia puede administrarse IgG por vía intravenosa en dosis de 0.4 g/kg así como ocho a 10 unidades de plaquetas de donadores al azar en forma de bolo una vez completa la infusión.⁹³ La transfusión de plaquetas después de administrar IgG por vía intravenosa produce un aumento mayor y más prolongado en el recuento plaquetario. La administración de IgG por vía endovenosa puede producir bloqueo reticuloendotelial al cubrir los receptores de IgG-Fc situados sobre los monocitos-macrófagos.⁶³

En ocasiones la administración de IgG en dosis altas produce una remisión prolongada, pero no está clara la explicación de este hecho. Aunque muy costosa, la infusión de IgG en dosis altas parece controlar la hemorragia en algunos casos, en particular en pacientes jóvenes con PTI. A continuación, puede llevarse a cabo una esplenectomía, en condiciones más estables.

Ha habido publicaciones anecdóticas de resultados favorables con la plasmaféresis terapéutica, un método alternativo o suplementario si no es eficaz la IgG en dosis altas. La plasmaféresis puede ser más útil para manejar las hemorragias graves en la púrpura trombocitopénica idiopática aguda,⁹⁴ que para tratarla hemorragia

recurrente en la PTI crónica. Como la plasmaféresis es más eficaz para retirar complejos inmunes grandes, esta técnica es más apropiada para el tratamiento de la trombocitopenia causada por enfermedad por complejos inmunes que para la causada por ataque por autoanticuerpos a las plaquetas.⁶⁸

PTI refractaria Se considera que un paciente tiene púrpura trombocitopénica idiopática refractaria si después de la esplenectomía y del tratamiento con esteroides persiste con trombocitopenia grave, o si entra en remisión pero posteriormente recae y ya no responde a dosis altas de prednisona. Como pocos pacientes con enfermedad trombocitopénica crónica padecen hemorragias graves cuando sus cuentas plaquetarias son mayores de 30,000/mm³, frecuentemente es prudente aceptar una respuesta incompleta y no administrar formas más tóxicas de tratamiento.⁹⁵ Sin embargo, si la cuenta plaquetaria es muy baja u ocurre hemorragia importante, es necesario realizar otros procedimientos. En estos casos, se administran agentes inmunosupresores, por lo común en la siguiente secuencia:

1. Vincristina intravenosa, 1 a 2 mg/semana, administrada durante tres a seis semanas. La vincristina también puede estimular la producción de megacariocitos. En forma alterna puede administrarse vinblastina en dosis de 0.1 mg/kg. Ambos medicamentos pueden administrarse como un bolo o en una infusión intravenosa continua durante seis a ocho horas.⁸⁵
2. Si la combinación de vincristina y prednisona no mantiene la cuenta plaquetaria del paciente esplenectomizado en límites razonables (de 50,000 a 100,000/mm³), se debe iniciar azatioprina en una dosis de 100 a 150 mg/día. Se debe vigilar la citología hemática y la cuenta plaquetaria durante tres a seis semanas. Este régimen ocasionalmente produce un efecto ahorrador de prednisona, después del cual se puede disminuir la dosis de prednisona. También puede disminuirse la dosis de azatioprina.
3. Como alternativa, o si la azatioprina no funciona, se agrega ciclofosfamida en una dosis de 100 a 150 mg/día y se continúa diariamente durante tres a seis semanas. La respuesta a este agente puede ser similar a la que sigue a la azatioprina. La ciclofosfamida y la azatioprina se deben usar con precaución. Ambos medicamentos son mielosupresores, y se han asociado con el desarrollo subsecuente de linfoma histiocítico y de leucemia mieloide aguda. Si se debe continuar con prednisona, se puede instituir un programa de vías, alternas con objeto de reducir los efectos del hipercorticismismo.
4. Se ha informado que el danazol, en dosis diaria de 400 a 800 mg durante un periodo de dos a tres meses, es benéfico en algunos casos.^{86,96} Se han notificado algunas respuestas en pacientes que reciben dosis mucho más bajas de este medicamento (50 mg/día).
5. Algunos reportes anecdóticos indican que la ciclosporina, en dosis de 4 a 12 mg/kg/día, en dos dosis divididas, puede ayudar a aumentar la cuenta de plaquetas al actuar como un agente inmunomodulador.⁹⁸
6. Se ha informado que la administración de interferón alfa durante 12 días en dosis de 3 millones U/día es benéfica en alrededor de la cuarta parte de los pacientes refractarios,^{89, 99} pero el autor no ha observado, en su práctica clínica, buenos resultados con este medicamento.
7. Con base en la experiencia con la inmunoglobulina G humana intravenosa, se ha administrado anticuerpos antiD a pacientes Rh+ (D+) con PTI con la teoría de que los eritrocitos cubiertos con anticuerpos podrían fijarse a

los receptores Fc sobre los macrófagos y evitar la eliminación acelerada de las plaquetas.¹⁰⁰ El tratamiento con un anti-D (WinRho) intravenoso en dosis de 25 g/kg el día 1, con dosis repetidas según se requiera los días 3 y 4, produjo un aumento moderado y breve de las plaquetas, con toxicidad mínima y disminución de la hemoglobina de solo 1 a 2 g/ dl (por hemólisis inmunológica). Se han logrado resultados semejantes al administrar otra preparación anti-D (RhoGAM) por vía subcutánea en dosis de 1,800 ug (alrededor de 25 ug/kg)en tres ocasiones separadas (con dos o tres días de diferencia).¹⁰¹ Esta forma de tratamiento puede administrarse en casa por medio de inyecciones intramusculares semanales.¹⁰² Debido a que este método de tratamiento tiene una toxicidad muy baja y evita los efectos inmunosupresores asociados con otros agentes, puede ser útil para pacientes con M asociada a infección por VIH.

Un reporte no confirmado sugiere que la radiación esplénica con una dosis total de 75 a 1,370 cGy (75 a 1,370 rads) administrada en una a seis semanas, puede estabilizar la cuenta de plaquetas a un nivel más seguro en los pacientes ancianos,¹⁰³ pero el autor no tiene experiencia con este tipo de tratamiento.

Es importante examinar la sangre en el paciente esplenectomizado refractario para buscar la presencia continua de cuerpos de Howell-Jolly, que aparecen en los glóbulos rojos después de la esplenectomía. La desaparición de los cuerpos de Howell-Jolly sugiere la presencia de un bazo accesorio remanente o de un bazo regenerado. De hecho, se han encontrado tales bazos accesorios en pacientes cuyos glóbulos rojos contenían cuerpos de Howell-Jolly en forma persistente.¹⁰⁴ Tres de cinco de dichos pacientes tuvieron una respuesta plaquetaria favorable después de someterse a una segunda esplenectomía para extirpar los bazos accesorios. Por lo tanto, si la situación clínica lo requiere, es probable que deba llevarse a cabo la búsqueda de un bazo accesorio en pacientes esplenectomizados refractarios que siguen teniendo cuerpos de Howell-Jolly en los glóbulos rojos de la sangre periférica. El rastreo esplénico se realiza usando glóbulos rojos marcados ya sea con Tc^{99m} o con Cr ⁵¹,¹⁰⁴

Rara vez, los pacientes con PTI no tienen megacariocitos detectables en la médula ósea, debido a que los anticuerpos antiplaquetarios presentan reacción cruzada con antígenos de los megacariocitos, causando supresión en el crecimiento y desarrollo de los megacariocitos. En tales casos el diagnóstico es difícil y casi siempre es necesario descartar un síndrome mielodisplásico. Un paciente con este trastorno respondió después de 30 días de tratamiento con ciclofosfamida, administrada en dosis de 50 a 100 mg V.O.⁷⁰ En otro estudio, el paciente respondió primero a la plasmaféresis extensa y después a la administración de vinblastina intravenosa.⁷¹

El tratamiento de la PTI en el complejo relacionado al SIDA (CRS) se enfrenta a problemas especiales. Debido a que el VIH ataca y destruye a las células encargadas de la inmunocompetencia, el uso de agentes inmunosupresores en estos pacientes puede ser peligroso. Con frecuencia los pacientes con CRS y PTI están concientes de esto y es difícil que acepten el tratamiento con medicamentos inmunosupresores. En los casos en que la disminución en la cuenta plaquetaria es moderada no se requiere tratamiento. Cuando la trombocitopenia es grave puede administrarse un tratamiento breve con prednisona, seguido de esplenectomía. Este sistema ha causado buenas respuesta,, en varios casos sin inducir complicaciones infecciosas graves.^{75,76,105}

La hemorragia trombocitopénica aguda en la PTI asociada con infección por VIH puede tratarse administrando IgG intravenosa en una dosis única de 1 g/kg.¹⁰⁶ La PTI crónica asociada a VIH puede responder con la administración de zidovudina (también conocida como AZT) en dosis de 250 mg cada seis horas por vía oral o, si se toleran, 500 mg cada ocho horas durante 12 semanas. La respuesta a la zidovudina sugiere que el VIH tiene un papel importante en el desarrollo del de PTI.¹⁰⁷ El anti-D puede también ser útil en el tratamiento de la PTI

crónica asociada con VIH.¹⁰⁰⁻¹⁰² La dapsona, administrada en dosis de 50 a 125 mg/día

durante dos a 43 meses, parece ser eficaz para aumentar la cuenta de plaquetas en pacientes con PTI asociada a infección por VIH.¹⁰⁸

PTI en el embarazo Si aparece trombocitopenia por primera vez durante el embarazo, el diagnóstico diferencial inicial debe incluir preeclampsia al igual que las otras causas usuales de este trastorno [ver tabla 2]. Una vez que se hace el diagnóstico de PTI, las opciones terapéuticas son limitadas debido a que la esplenectomía puede causar aborto espontáneo y los agentes inmunosupresores pueden dañar los órganos fetales en desarrollo. De esta manera, los esteroides siguen siendo la modalidad terapéutica principal. Sin embargo, en casos de hemorragia trombocitopénica severa, el autor recomendaría todos los tratamientos disponibles para poder proteger la vida y bienestar de la madre.

Como el anticuerpo antiplaquetario en la PTI tiene amplia especificidad y caso siempre es una IgG, puede cruzar la placenta y producir trombocitopenia en el feto. Durante un parto vaginal, la presión aplicada a la cabeza de un feto trombocitopénico puede inducir una hemorragia intracraneana. La preocupación acerca de esto ha llevado a muchos expertos a recomendar la operación cesárea temprana en mujeres con historia de PTI o enfermedad activa. Es difícil estimar la frecuencia de muertes perinatales que ocurren en las mujeres con PTI; se ha publicado que la mortalidad en los recién nacidos de estas mujeres es M siete porcientol.¹⁰⁹

Aunque ayudan a minimizar la mortalidad fetal, las operaciones cesáreas pueden causar hemorragia importante en la madre trombocitopénica.¹⁰⁹ En un esfuerzo para limitar la frecuencia del procedimiento en dichos casos, se han hecho intentos para correlacionar la trombocitopenia del recién nacido con las cuentas plaquetarias y con los niveles de IgG-AP materna; no obstante, estos factores no han probado ser indicadores confiables.¹¹⁰ Sin embargo, el nivel de anticuerpos antiplaquetarios en el plasma materno sí se correlacionó en forma notable con el recuento plaquetario del recién nacido¹¹⁰ y podría usarse como marcador para seleccionar a las pacientes para operación cesárea.

Algunos investigadores^{109,111} han encontrado que la administración de prednisona en una dosis de 20mg/día de 10 a 14 días antes del parto aumenta el recuento plaquetario del recién nacido y produce un pronóstico neonatal razonablemente bueno; se supone que esto sucede porque los esteroides cruzan la placenta y ejercen un efecto terapéutico en el feto. Sin embargo, dicha administración materna de prednisona no siempre beneficia al recién nacido.¹¹⁰

Mientras se completan los estudios para una mejor resolución de estos problemas, lo siguiente parece representar un tratamiento razonable. Si se dispone de ensayos para IgG antiplaquetaria sérica o plasmática, pueden utilizarse éstos como indicadores para seleccionar a las pacientes que deberán someterse a una operación cesárea. En caso de no contar con éstos, el autor recomienda tratar a todas las pacientes con historia de PTI o PTI activa con prednisona o prednisolona en dosis de 20 a 30 mg/día, iniciando dos semanas antes de la fecha probable del parto. Durante el parto deben hacerse intentos para obtener tan pronto como sea posible muestras de la sangre venosa del cuero cabelludo fetal con el fin de realizar cuentas plaquetarias.¹¹² Si la cuenta plaquetaria del recién nacido es de 50,000/mm³ o menor, debe interrumpirse el parto vaginal y proceder a una operación cesárea. Ciertas unidades obstétricas equipadas en forma especial pueden obtener muestras de sangre fetal por medio de una técnica percutánea hacia la vena umbilical justo antes del nacimiento. Si la cuenta de plaquetas del feto es

normal, puede inducirse el trabajo de parto y permitirse un parto vaginal, pero si la cuenta de plaquetas es baja (v.gr., $< 50,000/\text{mm}^3$) se realizará una cesárea o se transfundirán plaquetas al feto. Si el niño tiene trombocitopenia después del parto, debe recibir prednisona en una dosis diaria de alrededor de 2 mg/kg.

Aunque los pasos descritos antes constituyen las normas generales de tratamiento de la trombocitopenia durante el embarazo, en una reunión internacional reciente se aportaron datos que sugieren un cambio en el manejo. Investigadores canadienses obtuvieron las cuentas plaquetarias de más de 10,000 mujeres embarazadas y sanas y encontraron que del cinco al siete por ciento de éstas tenían cuentas disminuidas. Se consideró que el 80 por ciento de estas pacientes tenían una entidad denominada trombocitopenia incidental del embarazo, caracterizada por plaquetas entre 70,000 y 150,000/ mm^3 . De 500 de estas pacientes, ninguna tuvo problemas hemorrágicos, y casi todas tuvieron partos vaginales; sólo el cuatro por ciento de los recién nacidos sufrió trombocitopenia moderada, y ninguno de estos infantes tuvo cuentas plaquetarias menores a 50,000/ mm^3 . El grupo de investigación de Canadá recomienda intervenir sólo en los casos en que existan complicaciones graves como CID o preeclampsia. Además, recomiendan que se administre IgG intravenosa a la madre si la cuenta de plaquetas disminuye más de 50,000/ mm^3 , lo que sugiere que pudiera tener PTI, más que trombocitopenia incidental del embarazo. Se consideró que, en ocasiones, las cuentas de plaquetas obtenidas de muestras venosas del cuero cabelludo fetal fueron más bajas de lo real por errores en la muestra, y se concluyó que el peligro asociado con la toma percutánea de muestras de la vena umbilical es equivalente al beneficio que pueda causar.

113-115

Púrpura trombocitopénica secundaria

Los pacientes con lupus eritematoso diseminado, enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin pueden presentar un cuadro clínico idéntico al visto en la púrpura trombocitopénica idiopática. El estudio diagnóstico y tratamiento son los mismos que en la PTI.

El llamado síndrome de PTI en estas condiciones se puede complicar con otras manifestaciones del trastorno primario. El hígado puede estar agrandado y es posible que aumente el secuestro esplénico. En los pacientes con linfoma, la médula puede estar infiltrada con la neoplasia maligna y el tratamiento antineoplásico o inmunosupresor puede reducir más la actividad megacariocítica compensatoria. Varios pacientes con el síndrome de PTI tienen niveles de IgG-AP elevados en forma similar a los vistos en pacientes con PTI.¹¹⁶ Los pacientes con lupus eritematoso generalizado o linfoma pueden tener síndrome de Evans, o una asociación de PTI con anemia hemolítica autoinmune. El tratamiento del síndrome de Evans es el mismo que para la PTI y anemia hemolítica autoinmune.

El síndrome de PTI que se asocia con la enfermedad de Hodgkin puede ocurrir en pacientes que no muestran datos de actividad de la enfermedad neoplásica, previamente diagnosticada y tratada. Este patrón contrasta con el que se observa en casos de anemia hemolítica autoinmune asociada con enfermedad de Hodgkin. En la última, el inicio y exacerbación de la hemólisis parece coincidir con la exacerbación del trastorno principal.

Se ha publicado una causa mediada por autoinmunidad de destrucción plaquetaria y trombocitopenia en pacientes con tumores sólidos en los cuales se ha descartado coagulación intravascular diseminada.¹¹⁷ La trombocitopenia en estos pacientes asemeja a la PTI en cuanto a que los megacariocitos medulares y la IgG-AP están aumentados, la supervivencia plaquetaria es corta y el número de plaquetas se eleva después del

tratamiento con esteroides. No está claro que el tumor sea un factor causal; estos casos pueden simplemente representar alteraciones simultáneas de dos enfermedades.¹¹⁸ El diagnóstico y tratamiento son similares a los de la PTI.

Púrpura postransfusional

La púrpura postransfusional (*ver adelante* Accidentes quirúrgicos contra enfermedades sistémicas, Causas frecuentes de hemorragia posoperatoria), puede ocurrir dos a 10 días después de la transfusión de sangre total o de componentes que contengan plaquetas. De manera típica, la cuenta plaquetaria es muy baja, menor de $10,000/\text{mm}^3$, y hay abundantes megacariocitos en la médula ósea. En el diagnóstico diferencial deben considerarse la trombocitopenia séptica, la CID y la PTI inducida por heparina. La hemorragia puede ser grave y la trombocitopenia suele durar cerca de cuatro semanas, aunque se han informado casos en los que la trombocitopenia y la hemorragia persistieron hasta 120 días.

La fisiopatología del trastorno no es clara. En la mayoría de los casos el paciente ha estado expuesto con anterioridad a aloantígenos plaquetarios durante el embarazo o el parto o como consecuencia de una transfusión. Los estudios revelan que la mayoría de los pacientes tienen anticuerpos contra el antígeno plaquetario Zw^a , el cual se encuentra presente sobre las plaquetas del 90 por ciento de los individuos normales. Los pacientes que desarrollan púrpura postransfusional casi siempre son negativos para el antígeno Zw^a . Por lo tanto, resulta difícil comprender cómo es que un aloanticuerpo dirigido contra un antígeno presente en las plaquetas de donadores al azar (o en los fragmentos plaquetarios de la suspensión de glóbulos rojos) causa la destrucción de las plaquetas autólogas, del paciente, que no expresan al antígeno. No han tenido éxito los intentos para tratar este problema mediante la transfusión de plaquetas negativas para el Zw^a .

No existen estudios clínicos controlados que evalúen el tratamiento de la púrpura postransfusional, pero en estos casos parece razonable administrar IgG por vía endovenosa en dosis de 0.4 a 0.8 g/kg durante 30 a 60 minutos, seguida por la transfusión de ocho a 12 unidades de plaquetas de donadores al azar. Este enfoque se basa en la esperanza de que el bloqueo del sistema reticuloendotelial inducido, por la administración intravenosa de IgG permitirá que las plaquetas transfundidas sobrevivan el tiempo suficiente para producir un efecto hemostático.¹¹⁹ Otro procedimiento terapéutico, quizás menos eficaz que el descrito, consiste en la administración de prednisona en dosis inicial diaria de 2 mg/kg y aumentándola hasta dosis masivas para obtener respuesta. Si los resultados no son satisfactorios y la situación del enfermo pone en peligro su vida, puede ser útil la plasmaféresis terapéutica.¹²⁰

Destrucción plaquetaria inmune inducida, por medicamentos

El cuadro clínico de la destrucción plaquetaria inmune inducida por medicamentos es indistinguible del de la púrpura trombocitopénica idiopática, aunque con más frecuencia se ven en la boca vesículas llenas de sangre. Puede haber síntomas generales. Se debe buscar con insistencia el antecedente de ingestión de fármacos.

La médula ósea muestra abundantes megacariocitos. Se ha propuesto como prueba la inhibición por medicamentos de la retracción del coágulo, pero es difícil de llevar a cabo y con frecuencia da resultados falsos negativos. En laboratorios especiales se puede detectar la presencia de anticuerpos contra fármacos.

Púrpura por quinidina y quinina Los anticuerpos patógenos en casos de púrpura por quinidina o quinina se desarrollan en tan poco tiempo como 12 días después de la exposición al medicamento responsable.¹²¹ Los anticuerpos se unen a las plaquetas a través de sus receptores Fab (el locus del reconocimiento del antígeno).¹²² Existe una hipótesis que afirma que las plaquetas cubiertas con el fármaco expresan un neoantígeno inestable que enseguida es estabilizado por la unión al anticuerpo. En vista de que el medicamento es necesario para la expresión continua del neoantígeno hipotético, el anticuerpo parece ser dependiente del fármaco.¹²³ Los anticuerpos contra las plaquetas dependientes del medicamento inducidos por quinina o quinidina parecen interactuar en forma preferente con la glucoproteína GPIb-IX y, en menor grado, con la GPII-IIIa.¹²⁴

Resulta obvio que el fármaco responsable (quinidina o quinina) debe suspenderse. En la púrpura por quinidina o quinina, ni el tratamiento con esteroides ni la esplenectomía de urgencia han demostrado beneficios. La plasmaféresis para extraer estos fármacos y los anticuerpos parecería ser el tratamiento lógico; pero no se cuenta con estudios sistemáticos sobre su eficacia. Las plaquetas transfundidas son eliminadas con la misma rapidez que las plaquetas del propio receptor. No obstante, puede intentarse la transfusión plaquetaria para controlar las hemorragias que pongan en peligro la vida.

Aunque no se cuenta con estudios controlados, la práctica de los autores consiste en tratar la trombocitopenia intensa inducida por quinidina o quinina asociada con hemorragias con la administración de prednisona en dosis diarias de 100 mg y la infusión de IgG por vía intravenosa en dosis de 0.4 a 0.8 g/kg durante una hora. Al terminar la infusión, se administran de 10 a 12 unidades de plaquetas de donadores al azar. El grupo de los autores ha obtenido buenos resultados con este enfoque en tres casos.

Trombocitopenia por heparina Es probable que existan dos tipos de trombocitopenia inducida por heparina. Una forma leve ocurre en los primeros cuatro días de la administración de heparina en cerca del cinco por ciento de los casos.¹²⁵ Incluso los catéteres bañados con heparina contienen una cantidad suficiente para causar este síndrome clínico.²¹ Existe una disminución leve, no progresiva, en el recuento plaquetario, que no requiere intervención.¹²⁶ La forma más grave de trombocitopenia inducida por heparina produce disminuciones del recuento plaquetario importantes desde el punto de vista clínico, a menudo menores de 50,000/mm³, y se relaciona con tromboembolias, sobre todo arteriales.^{125,126} Parece ser que un anticuerpo antiplaquetario de IgG dependiente de heparina es el responsable de esta forma grave de trombocitopenia. Estudios realizados *in vitro* han demostrado que estos anticuerpos pueden producir agregación extensa de las plaquetas normales en presencia de heparina.¹²⁶ Un estudio sugiere que la heparina se fija a la superficie de la plaqueta, exponiendo un neoantígeno que en algunos pacientes despierta una respuesta de autoanticuerpos.¹²⁸ Se supone que la formación de estos agregados *in vivo* es responsable de la disminución en el recuento plaquetario y del desarrollo de trombosis arterial. En algunos pacientes con trombocitopenia por heparina se desarrollan anticuerpos que reaccionan con la heparina unida a las células endoteliales o con el sulfato de heparán sintetizado en este sitio. Por lo tanto, estos pacientes presentan una lesión doble: daño a las células endoteliales mediado por una reacción inmunológica, inducida por heparina, combinado con agregación plaquetaria inducida también por la heparina.¹²⁹

El tratamiento de la trombocitopenia por heparina puede ser muy difícil, sobre todo cuando ha ocurrido trombosis arterial. Puede hacerse el intento de cambiar de tipo de heparina, en especial si se ha empleado la bovina, pero si este cambio no es benéfico, será necesario suspender el medicamento. Sin embargo, el paciente casi siempre requiere de continuar la anticoagulación, o incluso de un esquema más intenso. El ácido

acetilsalicílico puede ser útil para prevenir la agregación plaquetaria, y algunos investigadores recomiendan la administración intravenosa de 500 rmg de solución de dextrán al seis por ciento. Existen reportes anecdóticos acerca de que la administración de IgG por vía intravenosa produce un aumento en la cuenta plaquetaria.¹³⁰ Algunos especialistas recomiendan usar al anticoagulante ancrod, un derivado de veneno de víbora que causa desfibrinación rápida y que no tiene relación química con la heparina. En los pacientes con trombocitopenia por heparina y que requieren de anticoagulación, se inicia ancrod en dosis de 1 a 2 U/kg por vía subcutánea o por infusión intravenosa durante seis a 24 horas, teniendo como meta lograr una concentración de fibrinógeno de 50 a 100 mg/dl. La dosis se ajusta para mantener esta concentración de Fibrinógeno; por lo general es necesario administrar alrededor de 1 a 2 U/kg cada periodo de 24 horas. El tratamiento con ancrod se mantiene hasta que se logren niveles terapéuticos de warfarina.¹³¹ Los heparinoides de bajo peso molecular han demostrado ser útiles en el ámbito clínico, pero no han sido autorizados aún por la IDA de los EE.UU.^{132, 133} El problema de la trombosis arterial inducida por heparina puede evitarse iniciando el tratamiento con warfarina al mismo tiempo que la heparinización. La trombocitopenia por heparina que causa trombosis arterial suele presentarse hasta después de cuatro a seis días de tratamiento, y en ese momento la warfarina ya tiene efecto terapéutico y la heparina puede suspenderse con seguridad.

Trombocitopenia por oro Es probable que la trombocitopenia por oro deba considerarse como otro ejemplo de destrucción plaquetaria inmune inducida por fármacos, aunque no hay datos compatibles con una reacción por anticuerpos tipo fármaco-antifármaco, como sucede en la trombocitopenia por quinidina y quinina. Sin embargo, el tratamiento con sales de oro para la artritis reumatoide produce trombocitopenia en uno a tres por ciento de los pacientes. Esta complicación se caracteriza por aumento de los megacariocitos en la médula ósea, disminución de la supervivencia de las plaquetas y presencia ocasional de anticuerpos plaquetarios. La mayoría de los sujetos responden al tratamiento con 60 rmg de prednisona al día. No se ha establecido la utilidad del dimercaprol como agente quelante del oro. Los pacientes que no responden a los esteroides parecen beneficiarse con la esplenectomía.¹³⁴

Trombocitopenia asociada con cocaína Se ha notificado un síndrome semejante a la PTI en los adictos a cocaína intravenosa. Estos individuos responden a un manejo parecido al empleado en la PTI, incluyendo esteroides, IgG intravenosa y esplenectomía. No se ha identificado el mecanismo causa] de la trombocitopenia en estos casos.¹³⁵

REMOCION ACELERADA DE LAS PLAQUETAS POR MECANISMOS NO INMUNOLOGICOS

Hay varios mecanismos posibles no inmunológicos que pueden ser responsables de la remoción de cantidades suficientes de plaquetas como para causar trombocitopenia importante. Las alteraciones de los vasos sanguíneos o daño a las células endoteliales pudieran inducir intensa activación plaquetaria; la aparición en el plasma de factores activadores de plaquetas o de agentes aglutinantes podría ocasionar que se formaran cantidades importantes de conglomerados de plaquetas; y el aumento de los niveles de trombina en el plasma, en forma local o sistémica, podría producir coagulación intravascular con consumo de plaquetas, al igual que activación y agregación plaquetaria intensas.

La diferencia entre las formas inmunológica y no inmunológica de destrucción plaquetaria es arbitraria, y existe superposición considerable. Por ejemplo, el nivel de IgG-A está aumentado en varias de estas entidades. Dicho dato puede reflejar la unión de complejos inmunes a los receptores Fc plaquetarios, lo cual podría ocurrir bajo

circunstancias muy diferentes a las del mecanismo inmunológico primario.

Varias de las entidades situadas en esta categoría son raras, pero se describen con algún detalle debido a que pueden ser rápidamente mortales, a menos que se inicie un tratamiento eficaz inmediato.

Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico-hemolítico del adulto

Cuadro clínico y diagnóstico Es probable que el término púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) no denote una entidad clínica única y coherente. En lugar de ello, parece comprender un grupo de síndromes clínicos en los cuales algún evento primario lesiona las paredes de los vasos sanguíneos pequeños, causando la aparición de las cinco manifestaciones principales de la TTP: (1) anemia hemolítica grave asociada con una concentración muy aumentada de deshidrogenasa láctica (DHL) y un frotis de sangre periférica que muestra los esquistocitos y células en casco característicos de la hemólisis microangiopática, (2) trombocitopenia grave, con aumento de los megacariocitos en médula ósea, disminución de la supervivencia plaquetaria y aumento de la B-tromboglobulina sérica, que indican destrucción o activación plaquetaria intravascular, (3) fiebre, en ocasiones muy elevada, (4) síntomas y signos neurológicos notables que suelen iniciarse con agitación pasajera, cefalea y desorientación, pero que a menudo evolucionan en forma rápida hacia hemisparesia, afasia, crisis convulsivas, datos de focalización y muerte, y (5) enfermedad renal, casi siempre leve y que produce elevación moderada de la creatinina sérica y de las proteínas urinarias. Otras características clínicas menos frecuentes incluyen insuficiencia hepática grave, infartos isquémicos ocasionales de la piel, del intestino o de los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva con arritmias cardíacas. La enfermedad suele aparecer entre los 10 y los 40 años de edad, con una incidencia máxima a los 25 años y muy rara vez ocurre en personas mayores de 50 años de edad; hay ligero predominio en mujeres.^{136,137} Una variante de este trastorno aparece en el posparto y las manifestaciones neurológicas pueden confundirse inicialmente con depresión posparto, lo cual puede ser de consecuencias trágicas.

La forma adulta del síndrome urémico-hemolítico (SUH) pudiera ser parte del mismo espectro clínico de la PTT, o puede representar un trastorno diferente. Las características comunes de la púrpura trombocitopénica trombótica y del síndrome urémico-hemolítico incluyen hemólisis microangiopática, trombocitopenia y presencia de agregados de plaquetas y trombos de plaquetas, y fibrina en los pequeños vasos.¹³⁸ Sin embargo, el síndrome urémico-hemolítico tiende a presentarse en pacientes más jóvenes y muestra variaciones tan sorprendentes en severidad e incidencia local que su aparición sugiere en ocasiones la presencia de una epidemia. La participación renal es uniformemente grave en el SUH, mientras que la enfermedad del SNC es menos prominente que en la PTT. Como el tratamiento de la PTT y del SUH del adulto es similar, los dos trastornos se considerarán juntos.

Tanto la PTT como el SUH necesitan ser diferenciados del lupus eritematoso diseminado y del síndrome de Evans. El dato de hemólisis microangiopática combinada con leucocitos neutrofílicos importante y una prueba de Coombs directa negativa (prueba directa de antiglobulina) es muy compatible con el diagnóstico de PTT o SUH. Las pruebas de coagulación no revelan en general alteraciones importantes, y los niveles séricos de DHL y B-tromboglobulina están aumentados. La biopsia de médula ósea realizada para evaluar el número y la morfología de los megacariocitos, puede mostrar los trombos hialinos de plaquetas característicos, pero no patognomónicos, rodeados por fibrina, que se encuentra principalmente en las arterias pequeñas y arteriolas.¹³⁹ La biopsia gingival no parece ayudar en forma importante en el diagnóstico.^{139, 140}

La complejidad de la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico-hemolítico está enfatizada por el hecho de que el tratamiento agresivo con intercambio de plasma puede producir una remisión tan prolongada en algunos pacientes que parecen estar curados de esta grave enfermedad. Otros pacientes, que clínicamente no parecen diferentes, recaen meses o años después de dicho tratamiento. Esta observación sugiere que puede haber formas crónicas y agudas de PTT/SUH.

Varias circunstancias pueden predisponer al desarrollo de púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico. En forma anecdótica se ha publicado desarrollo del SUH del adulto después de partos normales,¹⁴¹ desprendimiento prematuro de placenta normoinsera o preeclampsia, en pacientes con retención de placenta e incluso en asociación con el uso de anticonceptivos orales.¹⁴² Un caso de PTT pareció desarrollarse como complicación de la enfermedad de los Legionarios.¹⁴³ Se ha informado PTT/SUH en pacientes con cáncer, algunos de estos pacientes han sido tratados con mitomicina C, que quizá tenga alguna relación etiológica.^{144, 145} También la ciclosporina ha sido implicada como causa de este síndrome,¹⁴⁶ y se ha notificado SUH en pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico de médula ósea por neoplasias hematológicas, incluso en algunos que no recibieron ciclosporina.¹⁴⁷

Parece ser que el agente antiplaquetario ticlopidina también puede causar un síndrome semejante a la M. La incidencia del mismo Parece ser baja, pero la evolución ha sido mala en los pacientes afectados.¹⁴⁸

Fisiopatología Dos mecanismos, que no son mutuamente excluyentes, se han propuesto para explicar la PTT/SUH.¹³⁸ Una hipótesis postula que el mecanismo primario es la liberación de un factor que aglutina las plaquetas o las estimula para que se agreguen. Los acúmulos de plaquetas entonces ocluirían y dañarían las arteriolas y podrían producir efectos isquémicos distales. La adherencia subsecuente de mayor número de plaquetas contribuiría a aumentar el daño vascular, trombocitopenia y hemólisis microangiopática. La segunda hipótesis sugiere que el defecto primario es un daño endotelial arteriolar extenso. La activación y adherencia plaquetarias, oclusión y formación de bandas de fibrina subsecuentes causarían entonces trombocitopenia y hemólisis microangiopática.

Algunos autores han informado que el suero de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica contiene un anticuerpo IgG que es citotóxico para las células endoteliales humanas en cultivo.¹⁴⁹ Otros informes han documentado la presencia de un factor aglutinante de plaquetas en el plasma de pacientes con PTT.^{149, 150}

Un estudio indica que en la forma crónica recurrente de la M el complejo factor VIII-factor de von Willebrand existen en forma de multímeros más grandes de lo normal.¹⁵¹ El complejo circulante factor VIII-FvW expresa por lo común varias funciones, incluyendo las propiedades anticoagulantes del factor VIII y la actividad agregante del cofactor ristocetina. Los grandes multímeros encontrados en los pacientes con PTT pudieran hacer que las plaquetas se agregaran en presencia de sustancias naturales con propiedades parecidas a las de la ristocetina. En contraste con su mecanismo de acción normal, los multímeros del FvW encontrados en el suero (de los pacientes con PTT no producen agregación al unirse a la GPIIb de la membrana plaquetaria,¹⁵² sin embargo, pueden provocar agregación plaquetaria al unirse a la GPIIb-IIIa.¹⁴⁶ En los pacientes estudiados, las concentraciones de estos multímeros excesivamente grandes aumentan durante la remisión y disminuyen en las recaídas; estos hallazgos sugieren que los multímeros se consumen en el proceso de agregación plaquetaria.¹⁵¹ Es posible que los pacientes con PTT crónica recurrente sean capaces de producir multímeros de tamaño normal. Algunas situaciones como el embarazo o las infecciones pueden precipitar la liberación de sustancias parecidas a la

ristocetina, que podrían inducir la agregación intravascular de plaquetas. Es posible que la presencia de multímeros grandes, que pueden ser extraídos en forma eficaz por medio del intercambio del plasma, sea la responsable de los beneficios (antes inexplicables) de esta técnica en la PTT/SUH. Los beneficios ocasionales descritos después de la infusión del plasma normal pueden deberse a enzimas proteolíticas que degradan los grandes multímeros a un tamaño normal.¹⁵⁰ Se ha identificado un complejo inmune agregador de plaquetas en casos de PTT/SUH relacionados con cáncer.¹⁴⁵

Se ha sugerido que tanto el daño a las células endoteliales como la agregación plaquetaria contribuyen al desarrollo de PTT/SUH. Esta hipótesis propone que el daño o estimulación de la célula endotelial provoca que ésta libere los multímeros de factor von Willebrand de mayor tamaño que, como resultado de un procesamiento defectuoso en el plasma, causan gran agregación plaquetaria.¹⁴⁶

Algunos investigadores encontraron que los pacientes con PTT carecen por completo del activador del plasminógeno que normalmente está presente en la íntima vascular. De esta manera, la lisis del coágulo que por lo común ocurriría, está ausente en la PTF, lo que pudiera explicar la acumulación y aún propagación de trombos en este trastorno.¹⁵³

Dos productos del metabolismo de los endoperóxidos, el tromboxano A₂ y la prostaciclina, desempeñan funciones importantes en la función de las plaquetas: el tromboxano A₂ es un agente agregante muy potente [ver figura 4], y la prostaciclina es un agente antiagregante muy eficaz [ver figura 2]. Por tanto, se han hecho intentos para identificar alteraciones del metabolismo de los endoperóxidos en pacientes con M, pero no ha habido evidencia concluyente de dichas anormalidades.^{154, 155}

La dificultad para distinguir entre los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos de la trombocitopenia se ilustra en la PTT. Aunque la destrucción plaquetaria intravascular parece resultar de mecanismos no inmunológicos, tales como daño endotelial o agregación plaquetaria, algunos pacientes con PTT también tienen niveles elevados de IgG-AP.⁶⁸ Por lo tanto, este ensayo de anticuerpos no pueden usarse para diferenciar entre PTT y PTI.

La coagulación intravascular diseminada ya no se considera un mecanismo de producción de la PTT/SUH.

Tratamiento Se han usado gran cantidad de agentes en el tratamiento de la PTT. La variedad de métodos refleja la evolución tan grave de la PTT (la mayor parte de los pacientes mueren en los 10 días siguientes al diagnóstico) y su alta tasa de mortalidad (de 60 a 80 por ciento). No se han realizado aún ensayos clínicos clásicos. Dentro del tratamiento se administran esteroides para controlar la inflamación vascular y dipyridamol, aspirina, sulfipirazona y dextranos para bloquear la agregación plaquetaria (antes se empleaba heparina, cuando se pensaba que la coagulación intravascular diseminada podía estar relacionada con la FM). En la actualidad se han introducido técnicas de infusión e intercambio de plasma, que causan mejoría sustancial en la respuesta, produciendo remisiones clínicas duraderas y disminuyendo en forma franca la mortalidad. El intercambio de plasma permite extraer sustancias que son dañinas para las células endoteliales o que causan agregación plaquetaria. La infusión de plasma puede proporcionar un inhibidor deficiente o una sustancia que degrade los multímeros grandes de factor VIII-FvW a su tamaño normal.¹⁵⁶ Un estudio aleatorio encontró que el intercambio de plasma era superior a la infusión del mismo plasma como tratamiento para la PTT.¹⁵⁷

Los aspectos terapéuticos que se describen a continuación reflejan la práctica actual en el tratamiento de la PTT/SUH. El estado del SNC del paciente es crucial para determinar la intensidad del tratamiento. Datos adicionales útiles incluyen la evaluación seriada de la DHL, del frotis de sangre periférica y de la cuenta de reticulocitos. El tratamiento se inicia con 60 mg de prednisona al día en dosis hasta de 200 mg/día,¹⁵⁸ 0.3 g de aspirina cada 12 horas y 100 mg de dipiridamol cada 6 horas. Algunos especialistas administran vincristina en dosis de 2 mg intravenosos en cuatro horas y repiten esta dosis en intervalos de cuatro a siete días si no ha habido mejoría.^{159,160} Como la toxicidad de la vincristina no es alta, el autor la añadiría al programa de tratamiento dependiendo de la evolución del paciente.

Si la trombocitopenia es moderada y el paciente no presenta deterioro neurológico, puede intentarse la infusión simple de plasma. La dosis indicada equivale a un volumen plasmático simple (2,500 a 3,000 ml, cerca de 45 ml/kg, o 10 a 12 unidades de plasma fresco congelado) en las primeras 24 horas, y después tres unidades de plasma fresco congelado por día.¹⁶¹ En el estudio aleatorio que comparó la infusión con el intercambio de plasma,¹⁵⁷ la dosis de plasma utilizada fue de 30 ml/kg I.V. durante las primeras 24 horas y después 15 ml/kg/día. Si el paciente presenta datos mínimos de confusión mental o deterioro neurológico, o si las plaquetas disminuyen o se eleva la DHL, debe iniciarse plasmaféresis intensiva, extrayendo el equivalente de un volumen plasmático y sustituyéndolo por plasma fresco congelado compatible. En el estudio aleatorio,¹⁵⁷ se eliminó 1.5 veces el volumen plasmático calculado, y se reemplazó con plasma fresco congelado durante cada uno de los tres primeros días de tratamiento, posteriormente se intercambió un volumen plasmático por día durante un mínimo de siete días. Es necesario vigilar con gran cuidado los efectos del intercambio plasmático para garantizar que los electrolitos, proteínas plasmáticas y procoagulantes permanezcan en sus niveles normales. Aunque existen informes aislados de pacientes que respondieron a la infusión sola del plasma, en los pacientes con afección grave debe utilizarse plasmaféresis intensiva combinada con infusión de plasma.

Como la plasmaféresis tiende a disminuir más la cuenta plaquetaria en un paciente que ya está trombocitopénico, surge el problema de la transfusión de plaquetas. Algunos autores han observado que la infusión de plaquetas en la PTT puede causar exacerbación de la enfermedad.¹⁶² Otros usan transfusiones de plaquetas según se necesite,¹⁶³ medida que también utiliza el autor. No se ha establecido el volumen óptimo ni la frecuencia de la plasmaféresis y del reemplazo de plasma. Si la condición del paciente empieza a mostrar mejoría, los autores continúan con el programa. Si la condición del paciente sigue deteriorándose, se intensifica el programa de plasmaféresis extrayendo dos veces el volumen plasmático (de 5,000 a 6,000 ml/día, o aproximadamente 80 ml/kg/día). Una vez que se ha logrado beneficio terapéutico, valorado por la restauración de la función normal del SNC, aumento de las cuentas plaquetarias y disminución de los niveles de DHL, se puede reducir la intensidad y frecuencia del intercambio de plasma, optando por intercambios de un solo volumen de plasma, primero 3 y luego 2 veces a la semana. A continuación se pueden disminuir los esteroides, la dosis de salicilatos se puede reducir a 0.3 g al día y posteriormente 0.3 g cada tercer día, y finalmente se puede disminuir y suspender el dipiridamol.

La mieroangiopatía puede persistir semanas o meses después de que las manifestaciones clínicas, de la enfermedad han desaparecido. Algunos pacientes han permanecido en remisión clínica completa por años, lo que indica que sufrieron un ataque agudo y autolimitado precipitado por algún evento particular. En comparación, otros pacientes que en apariencia tenían manifestaciones idénticas, han recaído en meses o años, y parecen tener una forma crónica y recurrente de PTT. Alrededor del 10 a 30 por ciento de los pacientes que sufren un episodio de PTT siguen teniendo alguna evidencia de actividad de la enfermedad^{146,157,158} y requieren tratamiento de

mantenimiento con esteroides, infusión o intercambio de plasma, o alguna combinación de estas modalidades.

Varios médicos experimentados han recomendado ampliamente la esplenectomía ^{164,165}, y el autor ha tenido un éxito notable con este tratamiento. Sin embargo, también ha habido varios fracasos que estuvieron complicados por los efectos de la esplenectomía en una situación clínica difícil de antemano, por lo que los autores ya no practican la esplenectomía sistemática en pacientes CM PTT. ^{146,158}

Se ha preconizado la infusión del agente antiplaquetario dextrán ¹⁶⁴. Queda por determinar la utilidad de la prostaciclina. ¹⁶⁴ Las mismas modalidades de tratamiento usadas en la M se han usado también en el tratamiento del SUH, junto con hemodiálisis para la insuficiencia renal" y tratamiento médico de la hipertensión.

Coagulación intravascular diseminada

La activación intensa del mecanismo de coagulación causa hipertrombinemia con activación plaquetaria, coagulación intravascular y remoción de plaquetas. La coagulación intravascular diseminada (CID), que representa otro mecanismo no inmunológico de trombocitopenia, se discute con mayor detalle después (*ver adelante* Trastornos hemorrágicos adquiridos, Coagulación intravascular diseminada).

Trombocitopenia inducida por infección

Infecciones virales, bacterianas, micóticas o parasitarias graves pueden producir CID y, en consecuencia trombocitopenia. Sin embargo, mecanismos diferentes a la CID pueden también causar trombocitopenia asociada a infecciones.

Infecciones virales Algunas infecciones virales como el dengue y la rubéola congénita pueden dañar directamente los megacariocitos. ¹⁶⁷ La varicela puede causar una forma de trombocitopenia que tiene las características de una reacción inmune: aumento en la cantidad de megacariocitos, ausencia de datos de CID y presencia de IgG-AP o IgM-AP. ¹⁶⁸ Por lo general no se requiere tratamiento.

La trombocitopenia aguda de la mononucleosis infecciosa probablemente está mediada por mecanismos inmunológicos, como lo muestra el aumento en los megacariocitos de la médula, el aumento en la IgG-AP y la respuesta favorable a los esteroides. En ocasiones la trombocitopenia es grave, pero, como se ha hecho notar, responde a los esteroides. ¹⁶⁷

Septicemia bacteriana Los pacientes con septicemia grave por gram negativos y cuentas plaquetarias por debajo de 50,000/mm³ tienen evidencia de CID. ¹¹⁷ Sin embargo, muchos pacientes con septicemia por gram negativos y gram positivos, y cuentas plaquetarias entre 50,000 y 150,000/mm³ no tienen evidencia de CID. En estos casos puede estar participando un mecanismo inmunológico, puesto que los niveles de IgG-AP de los pacientes a menudo están elevados, y el grado de aumento se correlaciona con la gravedad de la trombocitopenia.

La clave para controlar la trombocitopenia es establecer el tratamiento adecuado para la infección. Si hay CID, debe tratarse como se ha descrito (*ver adelante* Trastornos hemorrágicos adquiridos, Coagulación intravascular diseminada) con control cuidadoso de la hipotensión y del volumen sanguíneo. Si hay trombocitopenia clínicamente significativa no causada por CID, se deben administrar transfusiones de plaquetas, según las

necesidades, para evitar hemorragias.

Infección por protozoarios En el paludismo es común la trombocitopenia, aunque la CID es rara. La supervivencia plaquetaria es corta, y se ha encontrado que la IgG-AP está elevada. Los anticuerpos de IgG al parecer se unen a través de su porción Fab a un antígeno de la membrana plaquetaria.¹⁶⁹ Las plaquetas poseen receptores para antígenos palúdicos, y durante la parasitemia, estos antígenos se unen a la superficie plaquetaria. A continuación, los anticuerpos de IgG antipalúdicos producidos durante la respuesta inmune a la infección atacan a los antígenos que están unidos a las plaquetas. Si el paciente presenta trombocitopenia severa y no hay evidencia de CID deben transfundirse plaquetas.

Trombocitopenia en el embarazo y perinatal

Además de sufrir hipertensión, proteinuria y evidencia de cambios patológicos en los riñones, hígado, sistema nervioso central y placenta, aproximadamente el 15 por ciento de las pacientes con preeclampsia tienen trombocitopenia moderada. Sólo algunas de las pacientes con preeclampsia y trombocitopenia tienen datos de laboratorio de CID. El número de megacariocitos está aumentado y la supervivencia de las plaquetas está poco acortada. Algunas pacientes con preeclampsia y trombocitopenia también tienen hemólisis microangiopática, lo que sugiere que los vasos sanguíneos dañados que contienen bandas de fibrina están destruyendo glóbulos rojos y plaquetas. El aumento en los niveles de IgG-AP en algunas pacientes indica la posibilidad de un mecanismo inmunológico o de un mecanismo mediado por complejos inmunes. También puede participar el vasoespasmo intenso que causa daño endotelial y activación, adherencia y destrucción plaquetaria.

El tratamiento consiste en el cuidado prenatal de la preeclampsia y los esfuerzos para detectar trombocitopenia tan pronto como sea posible. La trombocitopenia que se identifica por primera vez en el momento del parto puede causar problemas especiales. El diagnóstico diferencial en dichos casos incluye preeclampsia contra PTI aguda; si la paciente tiene el último trastorno, también debe considerarse la posibilidad de trombocitopenia en el recién nacido. En estas circunstancias puede ser imposible hacer un diagnóstico diferencial preciso. Si la trombocitopenia es grave, puede ser necesario iniciar la administración de esteroides y transfundir plaquetas, y después atender el parto de manera que se minimicen los riesgos y la trombocitopenia del recién nacido (ver antes).¹⁷⁰

Alrededor del cinco por ciento de las mujeres tienen cuentas plaquetarias menores de $136,000/\text{mm}^3$ durante el periodo prenatal y posparto, por lo que se considera que tienen trombocitopenia [ver antes, PTI en el embarazo]. El recuento plaquetario suele volver a cifras normales en término de una semana después del parto, y no tiene consecuencias clínicas graves. Algunas de estas pacientes trombocitopénicas cursan con niveles elevados de IgGRP, pero lo más frecuente es que aumente la concentración de C3 relacionado con las plaquetas. No se conoce la causa de la trombocitopenia en estas pacientes.¹⁷¹

Síndrome de HELLP El síndrome de HELLP (por sus siglas en inglés, n. del t.) se refiere a un trastorno que ocurre durante el embarazo y que se caracteriza por hemólisis, aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas y cuenta de plaquetas disminuida. No es claro si este trastorno grave es una forma de preeclampsia, de CID o es otro tipo de fenómeno. Las pacientes afectadas sufren trombocitopenia en algún momento entre la 23 y la 39 semanas de gestación, con cuentas plaquetarias menores de $100,000/\text{mm}^3$, hemólisis microangiopática, pruebas anormales de función hepática y, en ocasiones, hipertensión.^{172,173} Los resultados de las pruebas

estándar para CID [*ver adelante*, Trastornos hemorrágicos adquiridos, Coagulación intravascular diseminada] son normales, aunque exista cierta elevación en la concentración de productos de degradación de la fibrina y disminución de los niveles de AT-III.¹⁷³ Con frecuencia las pacientes están muy graves y algunas sufren pulmón de choque, hematomas subcapsulares de hígado con ruptura, insuficiencia circulatoria, paro respiratorio, insuficiencia renal aguda, hemorragias posparto, crisis convulsivas y ceguera. El síndrome se trata suspendiendo el embarazo, casi siempre por parto, y proporcionando tratamiento cuidadoso de sostén. La etiología del síndrome se desconoce.

Trombocitopenia en la hipotermia

La trombocitopenia puede ocurrir en ocasiones en la hipotermia inducida durante la cirugía cardíaca. La hipotermia en el anciano al parecer también puede causar trombocitopenia; en estos casos se han informado niveles de plaquetas tan bajos como 30,000/mm³,¹⁷⁴ Los mecanismos propuestos para explicar la trombocitopenia incluyen CID y secuestro hepático y esplénico. Una vez que la temperatura corporal vuelve a niveles normales, el recuento plaquetario retorna a valores normales en forma espontánea, en el lapso de una dos semanas.

Lavado de plaquetas y alteraciones del lecho vascular

El lavado transoperatorio era antes una causa frecuente de trombocitopenia no inmunológica. Los pacientes que presentaban hemorragia súbita durante la cirugía y a los que se les transfundía con sangre total almacenada, desarrollaban trombocitopenia después de que había recibido cerca de 10 unidades de sangre almacenada. Esto se debía a que se sometía al paciente a una exsanguineotransfusión con sangre que contenía plaquetas no viables. El trastorno se desarrolla con rapidez porque no existen reservas de plaquetas en la médula. La cuenta de plaquetas disminuye y las pruebas de TP, TPT y TT son normales. Por lo tanto, es necesario vigilar la cuenta de plaquetas en los pacientes que reciben transfusiones masivas (v.gr., 10 unidades de eritrocitos o sangre total). Si la concentración de éstas cae por debajo de 100,000/mm³ y el paciente es sometido a cirugía u otro reto hemostático, deberán administrarse plaquetas.

Las plaquetas también pueden ser extravasadas a través de un lecho vascular anormal. En los hemangiomas gigantes existe un flujo sanguíneo lento a través de conductos con un endotelio inadecuado. Estas superficies pueden producir una coagulación intravascular diseminada leve. La septicemia por gram negativos con endotoxemia puede causar trombocitopenia aguda transitoria, supuestamente haciendo que las plaquetas se adhieran al endotelio dañado.

SECUESTRO DE PLAQUETAS

El tercer mecanismo importante de trombocitopenia es el secuestro de plaquetas. Se ve trombocitopenia relativamente moderada, con cuentas plaquetarias del orden de 40,000 a 80,000/mm³, en pacientes con esplenomegalia significativa. Rara vez ocurre hemorragia clínicamente importante, a menos que exista un trastorno hemorrágico coexistente, como pudiera ocurrir en la hepatopatía grave con esplenomegalia congestiva. Puede haber anemia y leucopenia asociadas.

El secuestro de plaquetas parece ser consecuencia del aumento en el lecho vascular esplénico. En condiciones

normales, del 20 al 30 porciento de las plaquetas circulantes están reversiblemente secuestradas en el lecho vascular esplénico, y se supone que estas plaquetas se intercambian con las plaquetas de la circulación. En el hiperesplenismo, del 50 al 80 porciento del volumen plaquetario total puede estar secuestrado en el bazo.⁴⁶

El tiempo de supervivencia de las plaquetas está ligeramente acortado, hasta cerca de dos o uno y medio días, pero la producción medular de plaquetas sólo aumenta de uno y uno y medio hasta dos veces lo normal.⁷³ El hecho de que la médula ósea no lleve a cabo una respuesta máxima orienta en cuanto al mecanismo que determina la capacidad de la producción plaquetaria. El mecanismo aparentemente no es un contador que mide la concentración de plaquetas por unidad de volumen, sino es más bien un receptor que responde a la masa plaquetaria total o a los productos metabólicos de la masa plaquetaria. Ciertas enfermedades causan hiperesplenismo que puede producir o contribuir al desarrollo de trombocitopenia [ver tabla 3].

Tabla 3 Enfermedades que causan hiperesplenismo y trombocitopenia	
Espelnomegalia congestiva	Cirrosis hepática Obstrucción de la vena porta Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedades infiltrativas	Enfermedad de Gaucher, otras reticuloendoteliosis Linfoma, padecimientos mieloproliferativos
Infecciones o res- puestas inflamatorias	Tuberculosis, otras granulomatosis (por ejemplo, sarcoidosis) Enfermedades del tejido conjuntivo, vasculitis
Respuestas hiperplásicas	Hemólisis crónica, enfermedad de células falciformes-hemoglobina C, esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune

El tratamiento se dirige hacia la enfermedad primaria. En pocas ocasiones se justifica la esplenectomía con base en la hemorragia trombocitopénica aislada.

Trastornos de la función plaquetaria

El dato clave en cuanto a la existencia de un defecto de la función de las plaquetas es el dato de hemorragia clínica en presencia de tiempo de sangrado prolongado y una cuenta plaquetaria mayor de 100,000/mm³. Son raras las petequias. La morfología de las plaquetas y, en ocasiones, las pruebas sencillas de función plaquetaria como la retracción del coágulo, pueden ser anormales [ver tabla 4].

Tabla 4 Clasificación de las alteraciones en la función plaquetaria

<i>Tipo</i>	<i>Características</i>	<i>Causa</i>
Congénito	Alteraciones en la membrana	Enfermedad de Bernard-Soulier: alteraciones en la adhesión; ausencia de la glucoproteína Ib-IX de la membrana Tromboastenia: alteraciones en la agregación, adhesión normal; ausencia de la glucoproteína IIb - IIIa de la membrana
	Alteraciones en los gránulos	Síndrome de las plaquetas grises: la ausencia de gránulos alfa afecta a la adhesión plaquetaria y a la porción de la coagulación que depende de las plaquetas Deficiencia de gránulos densos: la disminución en el contenido de gránulos densos de ADP afecta a las reacciones mediadas por éste.
	Deficiencia de un factor plasmático	Enfermedad de von Willebrand: la deficiencia del factor interfiere con la adhesión plaquetaria en los vasos que tienen una proporción elevada de rasgaduras en su pared.
Adquirido	Producción de plaquetas anormales con defectos en el almacenamiento	Enfermedades mieloproliferativas (leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloblástica aguda)
	Modificaciones en las plaquetas normales	Relación con uremia, enfermedades hepáticas o macroglobulinemia y otras disproteinemias Inducida por medicamentos: aspirinas y otros antiinflamatorios no esteroideos, dextrán, antibióticos (carbenicilina, penicilina, moxalactam), ¿antihistamínicos., ¿agentes psicotrópicos?

ALTERACIONES DE TIPO HEREDITARIO

Trastornos de la membrana plaquetaria

Las alteraciones hereditarias de la función de la membrana plaquetaria son raras. En la enfermedad de Bernard Soulier se observan plaquetas gigantes en el frotis de sangre periférica. El tiempo de sangrado está prolongado y hay trombocitopenia moderada. Puede haber hemorragia mortal, generalmente a partir de superficies mucosas. El defecto consiste en la ausencia de la glucoproteína plaquetaria (GPIb-IX), que es el sitio de unión del factor de von Willebrand en la plaqueta activada, causando deterioro en la agregación de la plaqueta a las superficies de las heridas. Además, como la aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina depende de la unión del FvW con GPIb, dicha aglutinación también es anormal y no se corrige al agregar plasma normal que contenga factor de von Willebrand.¹⁷⁵ Las hemorragias agudas pueden tratarse con transfusiones de plaquetas normales de

donadores al azar. Si se requieren transfusiones frecuentes, se deben obtener las plaquetas de un hermano o de otro donador que tenga HLA compatible con el paciente.

También se han observado hemorragias mortales de las superficies mucosas en la trombostenia de Glanzmann, un trastorno autosómico recesivo raro. La morfología y el recuento plaquetario son normales, pero el tiempo de sangrado está prolongado. Como está ausente la glucoproteína GP IIb/IIIa fundamental que forma el sitio de unión plaquetario para el fibrinógeno, las plaquetas no se agregan cuando son estimuladas con ADP o colágena. Sin embargo, la aglutinación inducida por ristocetina es normal.¹⁷¹ La unión de la fibrinonectina y del FvW a las plaquetas trombosténicas también es defectuosa, tal vez porque estos factores también tienen un sitio de unión en algún lugar del complejo GPIIb/IIIa.¹⁷⁶ La hemorragia aguda se trata como en la enfermedad de Bernard-Soulier.

Trastornos de los gránulos plaquetarios

Síndrome de la plaqueta gris y de deficiencia de gránulos densos Los pacientes con el síndrome de la plaqueta gris, un trastorno raro, presentan hemorragias mucosas, equimosis y petequias. Hay trombocitopenia moderada y el tiempo de sangrado está prolongado. Las plaquetas son más grandes de lo normal, y agranulares por la ausencia de gránulos alfa. Como el contenido de los gránulos alfa está reducido en forma importante, son deficientes la adhesión plaquetaria y la coagulación apoyada por las plaquetas. La agregación plaquetaria con colágena es anormal. Los episodios hemorrágicos deben ser tratados con transfusión de plaquetas normales.¹⁷⁵

Otro trastorno raro, el síndrome de deficiencia de gránulos densos, se caracteriza por hemorragias mucosas asociadas con un recuento plaquetario normal, morfología plaquetaria normal y prolongación variable del tiempo de sangrado. La agregación plaquetaria con ADP y colágena es anormal. La disminución del contenido de ADP en los gránulos densos deteriora los eventos mediados por ADP. La hemorragia se trata con transfusiones de plaquetas.¹⁷⁵

Un tratamiento alternativo para los pacientes con trastornos primarios de las plaquetas, como los síndromes de la plaqueta gris y deficiencia de gránulos densos que requieren cirugía, consiste en el tratamiento con 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP), en dosis de 0.3 ug/kg en solución salina, administrados justo antes de la cirugía y 12 a 24 horas después si el tiempo de sangrado vuelve a estar prolongado. Es probable que la DDAVP actúe al liberar multímeros del FvW desde las células endoteliales.¹⁷⁷

Enfermedad de von Willebrand

Como la enfermedad de von Willebrand es causada por una deficiencia del factor plasmático, el factor de von Willebrand, será discutida junto con los trastornos hereditarios de la coagulación (*ver adelante* Trastornos hereditarios de la coagulación). Sin embargo, el vWF interviene en la adhesión plaquetaria a las superficies subendoteliales, de manera que la enfermedad de von Willebrand también puede ser considerada como un trastorno hereditario de la función plaquetaria [*ver tabla 4*].

TRASTORNOS ADQUIRIDOS

Enfermedades mieloproliferativas

Pueden ocurrir alteraciones de la función plaquetaria en enfermedades mieloproliferativas: leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial y leucemia aguda. La cuenta plaquetaria en los trastornos mieloproliferativos crónicos está con frecuencia muy aumentada, pero el tiempo de sangrado puede estar prolongado y pueden ocurrir hemorragias manifestadas por hemorragias mucosas y hematomas. Las alteraciones se parecen a las de los defectos adquiridos por almacenamiento. Los megacariocitos a menudo son anormales con núcleos separados; las plaquetas de la sangre periférica son grandes y ocasionalmente no granuladas.

El tratamiento de la hemorragia aguda consiste en la transfusión de plaquetas normales para aumentar el nivel normal de plaquetas hasta 50,000/mm³. Las plaquetas defectuosas del paciente son incapaces de sufrir la reacción de liberación, aunque pueden agregarse razonablemente bien. Las plaquetas normales transfundidas llevan a cabo la reacción de liberación, proporcionando el ADP, que puede inducir la agregación de las plaquetas anormales del paciente. Se requiere la transfusión de cerca de seis unidades de concentrado plaquetario si la enfermedad no se acompaña de trombocitopenia.

Uremia

Se ha demostrado que en la uremia se prolonga el tiempo de sangrado y pueden existir hemorragias clínicas a pesar de que la cuenta de plaquetas sea normal. La causa de este trastorno no es clara, pero parece relacionarse con un defecto en las plaquetas urémicas que evita que éstas se distribuyan en forma normal sobre las superficies endoteliales expuestas, un proceso que es mediado por la interacción entre el FvW y la GPIIb-IIIa de las plaquetas.¹⁷⁸ Este defecto en la adhesión de las plaquetas urémicas puede estar mediado en parte por óxido nítrico, el factor de relajación derivado del endotelio.¹⁷⁹

Antes se usaba hemodiálisis para retirar supuestos productos inhibitorios, o transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la hemorragia urémica espontánea o para preparar a un paciente urémico para cirugía. Sin embargo, la observación de que la infusión de 10 unidades de crioprecipitado puede controlar el sangrado urémico grave y acortar el tiempo de sangrado ha motivado la introducción de nuevos procedimientos.¹⁸⁰ En la actualidad se ha demostrado que un análogo no vasoconstrictor de la vasopresina, DDAVP, también es eficaz para controlar la hemorragia urémica.¹⁸¹ Se ha usado la DDAVP para tratar la enfermedad de FvW y la hemofilia leves debido a que hace que el FvW almacenado sea liberado de las células endoteliales hacia el plasma. La infusión intravenosa de DDAVP, en dosis de 0.3-1.1g/kg en 50 ml de solución salina en un periodo de 30 minutos, acorta el tiempo de sangrado de los pacientes urémicos en un lapso de una hora después de su administración. La infusión de DDAVP produce aumento en la actividad plasmática de FvW, y particularmente en los multímeros mayores de FvW. El aumento en el nivel de multímeros tan grandes puede aumentar la adhesión plaquetaria en pacientes urémicos, aun cuando tales pacientes tienen por lo común niveles endógenos normales o elevados de actividad de FvW.

El hematócrito debe mantenerse arriba de 30 por ciento en pacientes urémicos con hemorragias debido a que el tiempo de sangrado es más prolongado cuando el hematocrito es menor de 26%.¹⁸⁴ Si el paciente con uremia presenta hemorragias de importancia clínica con tiempo de sangrado prolongado o requiere cirugía, la hemorragia debe controlarse administrando estrógenos conjugados. En un estudio, la administración de estrógenos conjugados por vía oral o intravenosa en dosis diaria de 10 a 15 mg durante aproximadamente 10 días acortó el tiempo de sangrado después de seis días y detuvo la hemorragia. El tiempo de sangrado permanece

más acortado que el valor basal durante tres a 10 días después de la suspensión de los estrógenos.¹⁸⁵ En un estudio confirmatorio, otro estrógeno conjugado (Emopremarin) administrado en dosis diarias de 0.6 mg/kg I.V. durante cinco días consecutivos, también acortó el tiempo de sangrado, por lo general, a las seis horas después de la infusión inicial.

El mecanismo de acción de los estrógenos se desconoce, pero al parecer el tratamiento estrogénico puede ayudar al control de la hemorragia urémica en circunstancias definidas, y evita el uso de productos sanguíneos, que tienen el riesgo de infección. Debido a que el comienzo del efecto benéfico de los estrógenos ocurre después de seis horas, debe utilizarse DDAVP o crioprecipitado para obtener hemostasia inmediata en casos de hemorragia urémica aguda y severa. La infusión de estrógenos conjugados debe comenzarse al mismo tiempo para alcanzar un efecto más prolongado.¹⁸⁶

Enfermedad hepática

Además de hipersplenismo y síntesis defectuosa de procoagulantes, hay evidencia de que ocurre CID leve y persistente en casos de enfermedad hepática severa. El deterioro de la depuración de activadores de plasminógeno puede contribuir a elevar los niveles de productos de degradación de fibrinógeno y fibrina. Estos productos pueden interferir con la función plaquetaria, y su nivel se correlaciona con las hemorragias que aparecen en la cirrosis hepática grave. El tratamiento debe dirigirse a la atención de la causa primaria.

Macroglobulinemia y otras disproteinemias

La presencia de concentraciones altas de proteínas viscosas produce efectos complicados en todo el mecanismo hemostático. Las proteínas parecen cubrir las plaquetas e interfieren con la adhesión y quizá con la agregación. Se han informado casos en los que la proteína sérica anormal interactuaba con la colágena y la cubría, interfiriendo de esta manera con la interacción plaqueta-colágena. El tratamiento debe dirigirse a la enfermedad primaria, pero si la hiperviscosidad y la hemorragia son importantes, se puede requerir plasmaféresis inmediata para disminuir la concentración de la proteína anormal y corregir al trastorno hemorrágico.

Trastornos inducidos por medicamentos

Aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos La ingestión de 0.6 g de aspirina prolonga el tiempo de sangrado de 2 a 3 minutos en los sujetos normales. Las plaquetas son afectadas en forma irreversible. Los endoperóxidos cíclicos y el tromboxano A₂ son inductores potentes de las reacciones de liberación y agregación plaquetaria [ver figura 4]. La aspirina acetila e inhibe la ciclooxigenasa que cataliza la síntesis de los endoperóxidos. Algunos sujetos aparentemente normales muestran notable sensibilidad a la acción de la aspirina, de manera que sus tiempos de sangrado se prolongan mucho y tienen hemorragias clínicas graves, en particular durante o después de una cirugía o traumatismo. Estos pacientes pueden tener una forma leve de enfermedad por almacenamiento.

Los pacientes urémicos son en especial sensibles al sangrado inducido por ácido acetilsalicílico. Las dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico (100 mg/m² v.o.) no prolongan el tiempo de sangrado en individuos normales pero producen prolongación importante, a menudo hasta de 15 minutos, en pacientes urémicos.¹⁸⁷ Se desconoce el mecanismo por el cual el ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de sangrado en la uremia, pero parece

depender de una que vía que no incluye la inhibición de la cicloxigenasa.¹⁸⁸ La combinación de alcohol y ácido acetilsalicílico también es peligrosa por su capacidad para prolongar el tiempo de sangrado.

La hemorragia inducida por aspirina se diagnostica determinando que existe un defecto de la función plaquetaria de tipo adquirido (una cuenta plaquetaria de más de 100,000/mm³ prolongación del tiempo de sangrado, sin historia previa de sangrados), y luego buscando evidencia de ingestión de aspirina. Debido a que cerca de 300 compuestos en el mercado contienen aspirina, el antecedente negativo debe ser complementado con las siguientes pruebas: niveles séricos de salicilatos, agregación de cloruro férrico a la orina, que se vuelve de color azul-negro si hay salicilato presente, y, el mejor método, detección de un patrón anormal de agregación por colágena que vuelve a lo normal en 7 días, lo cual es característico de la ingestión de salicilatos.

Las plaquetas modificadas por ácido acetilsalicílico pueden agregarse cuando se exponen a ADP, pero no llevan a cabo la reacción de liberación. Por lo tanto, el tratamiento de la hemorragia aguda inducida por ácido acetilsalicílico incluye la transfusión de suficientes plaquetas normales para aumentar el recuento plaquetario a 50,000/mm³. Las plaquetas transfundidas realizan la reacción de liberación, después de la cual se pueden agregar las plaquetas modificadas por ácido acetilsalicílico. En términos generales, se necesitan seis unidades de concentrado plaquetario, y la administración se puede repetir diariamente o en días alternos hasta que cese la hemorragia o hasta que ya no se modifique la mayor parte de las plaquetas del paciente. En vista de que el ácido acetilsalicílico acetila las plaquetas en forma irreversible, el daño hemostático podría durar cuatro a cinco días después de haber suspendido su administración.

Si el paciente necesita analgesia, se pueden usar acetaminofén o codeína, porque ninguno de ellos prolonga el tiempo de sangrado. Si el paciente aún requiere dosis elevadas de salicilatos, como en el tratamiento de la artritis reumatoide, se prefiere el salicilato de sodio, ya que sólo modifica ligeramente a las plaquetas.

Alcohol Además de producir trombocitopenia al suprimir la producción plaquetaria, el consumo de alcohol también puede causar defectos funcionales.¹⁸⁹ El tiempo de sangrado se prolonga en los alcohólicos crónicos incluso cuando la cuenta plaquetaria es normal. Estudios realizados *in vitro* han demostrado que el alcohol impide la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano A₂.

La función plaquetaria vuelve a ser normal después de dos o tres semanas de abstinencia.

Dextranos U forma de dextrán de 40,000 P se excreta con rapidez, pero el dextrán de 70,000 PM puede persistir en la circulación durante tres días e interferir con la acción de la superficie plaquetaria. Además de prolongar el tiempo de sangrado, los pacientes que reciben dextrán de 70,000 PM tienen evidencias de agregación de eritrocitos. El tratamiento de estos enfermos incluye apoyo hasta que se excrete el dextrán. El dextrán en el plasma afecta a las plaquetas transfundidas.

Antibióticos La carbenicilina y la ticarcilina pueden inhibir la agregación plaquetaria y contribuir a un trastorno hemorrágico, al igual que las dosis masivas de penicilina. Las dosis masivas de penicilina prolongan el tiempo de sangrado y deterioran la agregación plaquetaria inducida por colágena y ristocetina. La situación clínica es particularmente desconcertante cuando un paciente pancitopénico tratado por septicemia desarrolla un defecto de la función plaquetaria que se agrega a la hemorragia. Una maniobra razonable consiste en suspender los antibióticos o reducir la dosis.¹⁹⁰

El moxalactam, un antibiótico B-lactámico con estructura similar a la carbenicilina, puede causar hemorragia por varios mecanismos aparentemente diferentes.¹⁹¹ Esta cefalosporina de tercera generación es capaz de producir un trastorno funcional plaquetario después de tres a cinco días de tratamiento en una dosis diaria de 4 g o mayor. Este trastorno se caracteriza por un tiempo de sangrado prolongado y una cuenta plaquetaria normal. Se supone que el moxalactam se une a un sitio en la membrana plaquetaria que interfiere con el desarrollo de la lectina inducida por ADP que se requiere para la agregación plaquetaria. Si se diagnostica un trastorno hemorrágico relacionado como moxalactam, debe suspenderse el medicamento. Debe evitarse el uso combinado de moxalactam con agentes antiinflamatorios no esteroides que inhiben la cicloxigenasa plaquetaria porque estas dos clases de inhibidores pueden tener efectos aditivos y potencialmente desastrosos en la función plaquetaria.

Muchas de las otras cefalosporinas de tercera generación prolongan en forma mínima el tiempo de sangrado; las acilureidopenicilinas parecen ser más seguras que la carbenicilina o el moxalactam. Sin embargo, parece haber cierta variación en la respuesta de individuo a individuo. Por lo tanto, si se desarrolla sangrado en el paciente que está siendo tratado con estos agentes antimicrobianos, debe realizarse tiempo de sangrado y recuento plaquetario; si el tiempo de sangrado está prolongado y no hay otras causas posibles, debe suspenderse el antibiótico hasta la resolución del problema.¹⁹² Algunos de estos antimicrobianos también producen hemorragia al interferir con la función dependiente de la vitamina K.

También se ha descrito un raro síndrome, parecido a la PTI, después de la administración de moxalactam. Después de establecido el diagnóstico y de haber suspendido el moxalactam, se debe iniciar el tratamiento con esteroides si existe evidencia clínica de hemorragia.

Agentes diversos Una gran variedad de otros agentes pueden modificar la función plaquetaria [ver tabla 5].¹⁹³

***Tabla 5* Medicamentos, alimentos, especies y vitaminas que pueden causar alteraciones en la función plaquetaria**

Agente	Alteración
<i>Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos</i>	
Acido meclofenámico, ácido mefenámico, fenilbutazona , sulfinpirazona	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i> *
Diflunisal, piroxicam, sulindac	Agregación plaquetaria anormal+
Tolmetin, zomepirac	Tiempo de sangrado anormal
Indometacina, naproxen	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales
Aspirina	Agregación plaquetaria y tiempo de san grado anormales, hemorragia clínica
Diclofenac	Tiempo de sangrado anormal, hemorragia clínica
Ibuprofen	Agregación plaquetaria normal <i>in vitro</i> , tiempo de sangrado anormal
<i>Antibioticos b-lactámicos</i>	
Penicilinas Carbenicilina,mezlocilina,piperacilina, ticarcilina	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales, hemorragia clínica
Alpalcilina,metcilina	Agregación plaquetaria anormal
Ampicilina, penicilina G	Agregación plaquetaria y tiempo de san grado anormales
Sulbenicilina	Agregación plaquetaria normal <i>in vitro</i>
Azlocilina	Tiempo de sangrado anormal
Nafcilina	Tiempo de sangrado anormal hemorragia clínica
<i>Cefalosporinas</i>	
Cefalotina	Agregación plaquetaria anormal
Cefoperazona	Tiempo de sangrado anormal
Cefotaxima	Tiempo de sangrado anormal hemorragia clínica
Moxalactam	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales hemorragia clínica

<i>Medicamentos cardiovasculares</i>	
Dipiridamol ¹	
Diltiacem, dinitrato de isosorbide, monitrato de isosorbide, nimodipina, propanolol, nitroprusiato de sodio, verapamil	Agregación plaquetaria anormal
Nefedipina, nitroglicerina	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales
Quinidina	Tiempo de sangrado anormal, hemorragia clínica
<i>Medicamentos anticoagulantes, fibrinolíticos y antifibrinolíticos</i>	
Acido aminocaproico, heparina	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales
Sulfato de protamina	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>
Alteplasa	Tiempo de sangrado anormal, hemorragia clínica
<i>Medicamentos psicotrópicos</i>	
Amitriptilina, flufenacina, haloperidol, imipramina, nortriptilina, promacina, trifluoperacina	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>
Clorpromacina	Agregación plaquetaria anormal
<i>Antestésicos y narcóticos</i>	
Benoxinato, benzocaína, butacaína, cocaína, hexilcaína, dibucaína, hidroxiclороquina, lidocaína, piperocaína, proparacaína, procaína, tetracaína	Agregación plaquetaria <i>in vitro</i>
Halotane, heroína	Agregación plaquetaria tiempo de sangrado anormales
<i>Agentes quimioterapéuticos</i>	
Asparaginasa, quimioterapia combinada (cisplatino, ciclofosfamida y carmustina o melfalán), vincristina	Agregación plaquetaria anormal
Carmustina, daunorrubicina	Agregación plaquetaria <i>in vitro</i>
Plicamicina	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales, hemorragia clínica
<i>Antihistaminicos</i>	
Clorofeniramina, difenhidramina, pirilamina	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>

<i>Agentes radiográficos de contraste</i>	
Iopamidol, iotalamato, ioxagato	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>
Diatrizoato de meglumina (Renografin-76), diatrizoato de meglumina y diatrizoato de sodio (Renovist II, Urografin)	Agregación plaquetaria anormal
<i>Otros medicamentos</i>	
Clofibrato, guaifenesina, ketanserina	Agregación plaquetaria anormal
Dextrán, epoprostenol, nitrofurantoína	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales
Iloprost	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>
Ticlopidina	Agregación plaquetaria tiempo de sangrado anormales
<i>Alimentos, especies y vitaminas</i>	
Jengibre, cebolla, vitamina C, vitamina E	Agregación plaquetaria anormal
Comino, clavo	Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>
Alcohol, ácidos grasos n-3	Agregación plaquetaria y tiempo de sangrado anormales
(Hongo del árbol negro chino mo-er), ajo	Agregación plaquetaria anormal, hemorragia clínica
* "Agregación plaquetaria anormal <i>in vitro</i>" indica una alteración cuando se añade el agente a plasma rico en plaquetas. + "Agregación plaquetaria anormal" indica una alteración después de la administración del agente a humanos. ¹No se ha demostrado que este medicamento cause alteraciones en la función plaquetaria, pero se ha usado mucho como agente antitrombótico.	

Trombocitosis y trombocitemia

Una cuenta plaquetaria elevada, es decir, mayor de 500,000/mm³, puede ser el resultado de diversas alteraciones clínicas y se denomina trombocitosis reactiva [ver tabla 6]. En la trombocitosis reactiva las pruebas de función plaquetaria, incluyendo el tiempo de sangrado y las mediciones de la adhesión y agregación plaquetaria, son en general normales, y los pacientes no sufren de hemorragias clínicas o tromboembolia, incluso con cuentas plaquetarias mayores de 1,000,000/mm³.¹⁹⁴

Tabla 6 Causas de trombocitosis reactiva

- Traumatismo agudo, cirugía, pérdida sanguínea, deficiencia crónica de hierro
- Esplenectomía por anemia hemolítica
- Infecciones: osteomielitis, tuberculosis
- Enfermedad inflamatoria: artritis reumatoide, colitis ulcerativa crónica, vasculitis
- Enfermedades malignas: carcinoma, enfermedad de Hodgkin
- Efecto de rebote después de la supresión de la producción de plaquetas inducida por alcohol

Por comparación, el recuento plaquetario puede estar aumentado en forma autónoma en las enfermedades mieloproliferativas como la leucemia mieloide crónica, la metaplasia mieloide agnogénica con mielofibrosis, la policitemia vera y la trombocitemia esencial.¹⁹⁵ En este último padecimiento, la cantidad de unidades formadoras de colonias de la serie de los megacariocitos (UFC-Meg) está aumentada en la médula ósea. Al igual que en los enfermos con policitemia vera, en los que las unidades formadoras de colonias de la serie eritroide (UFCe) pueden desarrollarse sin agregar eritropoyetina, alguna de las CFU-Meg en los enfermos con trombocitemia esencial pueden desarrollarse sin necesidad de agregar un medio de cultivo específico.¹⁹⁶

La cuenta plaquetaria puede variar desde 1,000,000 hasta 3,000,000/mm³ o más, y las pruebas de función plaquetaria, incluyendo el tiempo de sangrado, con frecuencia son anormales [*ver antes*. Trastornos de la función plaquetaria]. Algunos de estos pacientes parecen mostrar un aumento de la predisposición para desarrollar hemorragias y tromboembolias. No hay un nivel definido de trombocitos que se correlacione bien con las manifestaciones clínicas. En un paciente, la cuenta plaquetaria permaneció en 14,000,000/mm³ por tres años, pero no hubo otros signos o síntomas anormales. En la policitemia vera, las complicaciones tromboembólicas pueden ser explicadas, por el aumento en la masa de glóbulos rojos, pero en las otras enfermedades mieloproliferativas es evidente que las plaquetas con trastornos en su función predisponen a la hemorragia y, paradójicamente a trombosis. Ni el número de plaqueta, ni las mediciones de la función plaquetaria predicen el grado de trombosis o hemorragia. La actividad de la lipoxigenasa plaquetaria siempre está normal en pacientes con trombocitosis reactiva, pero es deficiente en algunos pacientes con la trombocitemia de los trastornos mieloproliferativos. Curiosamente, esto, pacientes con trombocitemia tienen más complicaciones de tipo hemorrágico (67 por ciento de los pacientes) que complicaciones de tipo trombótico (13 por ciento).^{197, 198}

Desde el punto de vista clínico, los signos hemorrágicos incluyen hemorragias mucosas (en particular gastrointestinales), hematomas y equimosis. Puede haber trombosis de la vena esplénica, trombosis de la vena porta o mesentérica y trombosis recurrente de venas profundas con o sin embolia pulmonar. Es menos común la trombosis arterial. En la trombocitemia el problema clave es una función plaquetaria defectuosa, si bien el aumento absoluto en el número de plaquetas puede desempeñar un papel adicional, aunque mal definido. Algunos investigadores creen que la quimioterapia podría suprimir las clonas megacariocíticas más displásicas, permitiendo de esta manera que las clonas más diferenciadas y normales produzcan plaquetas. Los pacientes con trombocitemia esencial y policitemia vera pueden manifestar eritromelalgia debilitante (ardor y prurito en los dedos de las manos y de los pies) que puede evolucionar a la acrocianosis isquémica.¹⁹⁹ Este grupo de síntomas parece ser una consecuencia de oclusión e inflamación de las arteriolas por agregados plaquetarios. La

administración de ácido acetilsalicílico o indometacina produce alivio en término de horas. La administración de ácido acetilsalicílico en dosis de 0.3 a 0.6 g cada tercer día puede producir beneficio prolongado.

El Grupo de Estudio de la Policitemia Vera en los Estados Unidos ha propuesto criterios para el diagnóstico de la trombocitopenia esencial.²⁰⁰ Tales criterios consisten en un recuento plaquetario mayor de 600,000/mm³ y la exclusión de otras causas posibles, como otros trastornos mieloproliferativos o trombocitosis reactiva. Los hallazgos que indicarían la presencia de otra enfermedad de fondo incluyen un nivel elevado de hemoglobina y de la masa eritrocitaria, datos de deficiencia de hierro, la presencia del cromosoma Filadelfia en el examen citogenético (leucemia mieloide crónica) y fibrosis extensa de la médula ósea (metaplasia mieloide agnógena).

La clave en el tratamiento de la trombocitopenia consiste en reconocer que no existe un nivel plaquetario específico que pueda predecir hemorragia o trombosis y que cualquier complicación es poco común, incluyendo a pacientes con cuentas plaquetarias de 1,000,000/mm³.¹⁹⁴ El estudio de una serie de enfermos reveló que aunque la hemorragia no ocurrió a menudo, se desarrolló en pacientes que al mismo tiempo recibían ácido acetilsalicílico o esteroides. En un paciente con trombocitopenia esencial que tiene hemorragias o trombosis clínicamente significativas, puede lograrse un buen control de la cuenta plaquetaria administrando hidroxurea por vía oral, 15 mg/kg/día con los ajustes necesarios en la dosis para disminuir la cuenta plaquetaria. A diferencia del tratamiento con alquilantes, la hidroxurea no parece aumentar el riesgo de un segundo padecimiento neoplásico.²⁰⁰ El tratamiento con hidroxurea obliga a vigilar en forma cuidadosa la citología hemática, y las consecuencias a largo plazo del mismo se desconocen. Entre los nuevos tratamientos para la trombocitopenia se incluyen el uso de anagrelide, un agente muy potente para disminuir el número de plaquetas que aún no ha sido autorizado por la FDA de los EE.UU.²⁰¹ Parece ser que el interferón alfa, en dosis de 3 a 5 millones U/día por vía subcutánea es eficaz para disminuir la cuenta plaquetaria cuando se administra durante un periodo de uno a tres meses. Cuando se logra el número deseado de plaquetas, se administra una dosis de mantenimiento de 1 a 3 millones U/día, que incluso puede normalizar el número de megacariocitos en la médula ósea durante un periodo de varios meses.²⁰²

Un problema muy común y difícil es la selección del tratamiento apropiado en aquellos pacientes con cuentas plaquetarias muy elevadas (mayores de 1,000,000/mm³) causadas por un trastorno mieloproliferativo crónico, pero que no presentan signos de hemorragia o trombosis, están asintomáticos o manifiestan síntomas inespecíficos como debilidad, malestar general o cefalea leve. En tales casos el autor prefiere, apoyado en parte por otro estudio,²⁰³ no utilizar agentes citotóxicos a menos de que existan evidencias claras de hemorragia o trombosis y recomienda que los pacientes eviten el uso de ácido acetilsalicílico y de otros agentes antiinflamatorios que pueden inducir hemorragia. Si después desarrollan tromboembolias recurrentes, puede hacerse el intento de disminuir la cuenta plaquetaria con hidroxurea. También deben administrarse dosis bajas de ácido acetilsalicílico (300 mg cada 6 horas). Las dosis altas de este medicamento causan hemorragias en pacientes con policitemia vera y trombocitopenia.²⁰⁰ En casos de hemorragia trombocitopénica recurrente debe intentarse el tratamiento con hidroxurea, interferón alfa o anagrelide, si existe tiempo suficiente (se requiere entre uno y tres meses de tratamiento para producir un descenso importante en el número de plaquetas). Sin embargo, cuando la hemorragia es grave puede requerirse la transfusión de seis a 10 unidades de plaquetas normales para corregir la función plaquetaria defectuosa. Si el paciente sufre tromboembolias o hemorragias incontrolables, el número de plaquetas puede disminuirse con rapidez (hasta cerca de 400,000/mm³) mediante plaquetoféresis. Algunos especialistas indican que en estas situaciones pueden utilizarse bolos de mostaza nitrogenada. Sin embargo, debido a que la vida media de las plaquetas es de cerca de 10 días, no se logrará una reducción sustancial en el

recuento plaquetario durante varios días, incluso si se abate por completo la megacariopoyesis. Por ejemplo, en los pacientes con cuentas plaquetarias de 3,000,000/mm³, esta seguirá siendo elevada, aproximándose a 2,500,000/mm³, al día siguiente de la administración nitrogenada.

Púrpuras vasculares

Las púrpuras vasculares Son un grupo muy heterogéneo de trastornos [ver tabla 7] que por lo general se caracterizan por hemorragia cutáneas, en ocasiones asociadas con hemorragia en mucosa. La filtración ocurre a partir de las arteriolas terminales, capilares y vénulas poscapilares.²⁰⁴ Los resultados de las pruebas plaquetarias, cuantitativas y cualitativas, son normales, así como las pruebas funcionales de los procoagulantes.

Tabla 7 Clasificación de las púrpuras vasculares	
Tipo	Causas
Por lesión directa del endotelio	Infecciones rickettsiosis, infecciones relacionadas con la producción de entotoximas Tóxicas: veneno de víboras ¿Enfermedad por complejo inmunes?
Por lesión de las estructuras de apoyo, con disminución de la resistencia mecánica de la microcirculación	Escorbuto Amiloidosis Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo: Síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfán, pseudoxantoma elástico Telangiectasia hemorrágica hereditaria Púrpura senil Exceso de cortisol suprarrenal
Vasculitis leucocitoclástica	Enfermedades reumáticas: lupus eritematoso generalizado, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegner Enfermedad por complejos inmunes idiopática macroglobulinemia de Waldenstrom, crioglobulinemia, hepatitis B, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad inducida por fármacos (v.gr., sulfonamidas)
Lesión de la microcirculación por embolias	Embolia grasa Embolia de colesterol Hemostasia Leucoéstasis Embolias blandas y sépticas de las válvulas cardíacas; endocarditis bacteriana subaguda (EBS)
Diversas	Púrpura autoeritrocítica Púrpura psicógena

La teleangiectasia hemorrágica hereditaria se transmite como un rasgo autosómico dominante y se manifiesta como epistaxis²⁰⁵ o por hemorragias gastrointestinales. El examen físico revela teleangiectasias en los pulpejos de los dedos, mucosa oral, lengua y bordes de los labios. Puede haber cortocircuitos arteriovenosos en el hígado y pulmones. Las pruebas de coagulación son normales, aunque pueden ser anormales algunas pruebas de función plaquetaria. El manejo es difícil y con frecuencia incluye el taponamiento nasal recordando que la epistaxis vuelve a ocurrir cuando se retira un taponamiento nasal que ha estado colocado durante más de 24 horas. La hemorragia gastrointestinal se trata, cuando es posible, con preparaciones de hierro; esta circunstancia es única en el sentido de que puede requerir la administración de hierro intravenoso. Se ha propuesto el tratamiento con estrógenos, pero no se ha demostrado que produzca un beneficio real.

Las malformaciones pulmonares arteriovenosas que ocurren en algunos pacientes con telangiectasias hemorrágicas hereditarias pueden producir disnea, hemoptisis, disminución de la tensión arterial de oxígeno (PaO₂) y eritema secundaria. El diagnóstico se confirma por angiografía pulmonar. Si los cortocircuitos son grandes y significativos desde el punto de vista clínico, pueden tratarse por medio de emboloterapia con balón.²⁰⁶ Pueden ocurrir émbolos paradójicos con daño vascular cerebral en los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria que tienen cortocircuitos arteriovenosos y malformaciones pulmonares.^{206,207}

ESCORBUTO

La vitamina C es necesaria para el metabolismo normal de la colágena, de los folatos y quizá de] hierro. El paciente con escorbuto sufre sobre todo de trastornos en la síntesis de la colágena. La carencia de un tejido de sostén de colágena adecuado para la microcirculación producirá hemorragias perifoliculares, gingivorragias e incluso hematomas en tejidos profundos. Al parecer defectos similares de la colágena en otras partes del organismo producen el llamado cabello en sacacorcho y las queratosis relacionadas con este trastorno.^{208,209} El cuadro clínico característico en un individuo desnutrido orienta al diagnóstico. Los niveles de ácido ascórbico en plasma o en la capa de leucocitos centrifugados se encuentran disminuidos y también suele haber otras deficiencias vitamínicas. El tratamiento eficaz consiste en la administración de 1 g diario de ácido ascórbico en dosis divididas.

EXCESO DE ESTEROIDES

El exceso de esteroides, de causa endógena o exógena, produce hemorragias cutáneas, probablemente como consecuencia de] catabolismo de proteínas en los tejidos de apoyo vascular, inducido por los esteroides.

En la amiloidosis pueden observarse equimosis cutáneas con predilección por el cuello y la región superior del tórax. La biopsia del sitio afectado muestra la sustancia amiloide, que por infiltración puede debilitar las paredes de los vasos o interferir con la superficie de activación de las plaquetas, de los procoagulantes o de ambos.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

Las lesiones purpúricas en pacientes con vasculitis leucocitoclástica pueden ser elevadas (púrpura palpable). En la biopsia, estas lesiones pueden mostrar degranulación de células cebadas y, cuando se tiñen en forma apropiada, depósitos de complejos inmunes. Se supone que los complejos proveen la estimulación quimiotáctica que conduce a la congregación de neutrófilos. El daño a la microcirculación es causado por el ataque del

complemento y por la liberación del contenido de los gránulos de los neutrófilos. El componente inflamatorio produce la púrpura palpable.²¹⁰

El ejemplo clásico de vasculitis es la púrpura de Henoch Schönlen (púrpura alérgica o anafilactoide), que es más común en niños que en adultos. La enfermedad consiste en lesiones purpúricas elevadas pruriginosas, edema subcutáneo, poliartritis, síntomas gastrointestinales que incluyen hemorragia y glomerulonefritis aguda. También existen hipergamaglobulinemia policlonal y crioglobulinemia.²¹¹ El examen de la lesión purpúrica por biopsia muestra vasculitis aguda con glóbulos rojos que pasan a través de las paredes vasculares. Las tinciones inmunofluorescentes muestran depósitos de IgA y componentes del complemento; también se han demostrado IgG e IgM, aunque con menos frecuencia. La búsqueda de medicamentos u otros alérgenos, como agentes etiológicos, no ha tenido en general buenos resultados. El tratamiento se basa en el reposo en cama y evitar aspirina y fenacetina. Estudios no controlados con esteroides, azatioprina y ciclofosfamida para el manejo de la nefritis aguda no han demostrado su beneficio.²¹²

Las reacciones medicamentosas pueden producir una púrpura vasculítica con aparición de lesiones purpúricas pruríticas elevadas. Se han usado antihistamínicos y esteroides para tratar la erupción, sin resultados favorables.

PURPURA SENIL

Los pacientes con púrpura senil tienen hemorragias cutáneas en el dorso de la mano, la muñeca y los brazos, y ocasionalmente, en las pantorrillas. No ocurren hemorragias graves y no se requiere tratamiento. Se supone que esta entidad representa deterioro del tejido de sostén vascular, que depende de la edad.

PURPURA AUTERITROCITICA

La púrpura auteritrocítica es un trastorno poco frecuente y extraño que ocurre casi exclusivamente en mujeres de edad media. Las pacientes tienen hematomas subcutáneos dolorosos, y en ocasiones enormes, que algunas veces se asocian con síntomas generales. El trastorno deteriora en forma clara la calidad de vida de la paciente. La evaluación psiquiátrica revela por lo común patrones de agresividad reprimida. Aunque algunos estudios han indicado que el trastorno es facticio, en muchos casos no se puede demostrar automutilación. El nombre se deriva de la observación de que las equimosis dolorosas se pueden reproducir si los glóbulos rojos de la misma paciente se inyectan subcutáneamente. El tratamiento con esteroides, antihistamínicos, cloroquina, dietas bajas en alérgenos y psicoterapia ha sido ineficaz.

LESIONES DE LA MICROCIRCULACION POR EMBOLIAS

La CID y M pueden causar oclusiones vasculares localizadas que producen lesiones de la microcirculación y filtración de glóbulos rojos. Lesiones similares pueden producirse por embolias originadas en las válvulas cardíacas infectadas. La embolia grasa es una complicación de las fracturas de la pelvis y los huesos largos. El síndrome consiste en fiebre, confusión mental y aparición de petequias, lesiones purpúricas o ambas, en cuello, tórax, cara y axilas. La embolia por colesterol también puede causar petequias, por lo general en las extremidades inferiores. De manera típica se presenta en pacientes con aterosclerosis severa sometidos recientemente a algún procedimiento invasivo que afecta la aorta abdominal o las arterias renales. La biopsia de las lesiones purpúricas muestra cristales de colesterol cuando se aplica la tinción apropiada.

Trastornos hereditarios de la coagulación

Los trastornos de la coagulación se manifiestan clínicamente como hemorragias espontáneas o sangrado profuso después de sufrir traumatismos o de una cirugía. Los antecedentes indican por lo común si el trastorno es congénito o adquirido. Los padecimientos hereditarios se caracterizan por su aparición al principio de la vida y por la presencia de una sola alteración que puede ser responsable de todo el cuadro clínico.²¹³

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand (EvW), que puede ser el trastorno de procoagulantes hereditario más común, se produce por la presencia de factor de von Willebrand deficiente o defectuoso en el plasma. Un estudio epidemiológico realizado en Italia demostró que el 0.5 a 1.0 por ciento de los niños estudiados tuvieron criterios para el diagnóstico de EvW tipo I heterocigota clásica.²¹⁴ El gen que codifica el FvW se localiza en el cromosoma 12. Después de un prolongado proceso y de remodelación, el pre-pro-FvW sintetizado por este gen surge como una subunidad de 270 kd que tiene dominios específicos para fijarse al factor VIII:C, a la heparina (dos sitios), a la colágena (dos sitios), y a la GPIb y GPIIb-IIIa plaquetarias. Estos dominios se relacionan en forma directa con las siguientes funciones de] FvW: (1) su acción como una molécula acarreadora del factor VIII:C, protegiendo al procoagulante de la proteólisis y otros insultos, (2) su promoción de la adhesión primaria de las plaquetas cuando la lesión de la pared es rápida, al unir plaquetas (por medio de su receptor de GPIb) a los tejidos subendoteliales en el sitio de la lesión, y (3) cuando la velocidad de lesión de la pared es baja, apoya la agregación plaquetaria al unir plaquetas por medio de sus receptores de GPIIb-IIIa.^{215,216} El FvW circula como multímeros que varían en tamaño de 0.5 millones de daltons (el dímero) a 20 millones de daltons. Pueden existir multímeros más grandes no circulantes dentro de las células endoteliales, almacenados dentro de los cuerpos de Weibel-Palade. El FvW puede ser procesado mientras es liberado, quizá en respuesta a la trombina o la fibrina. Este factor es liberado hacia la circulación o hacia la pared, en donde se une a la colágena subendotelial y facilita la unión plaquetaria. Los gránulos alfa de las plaquetas también contienen FvW, que se libera cuando estas células se activan. Es probable que los multímeros de FvW mayores de 12 millones de daltons sean más eficaces para aumentar la adhesión plaquetaria.

Existen numerosas variantes de la enfermedad de von Willebrand que difieren en sus manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio y tratamiento. Por lo tanto, se requieren pruebas específicas para identificar el tipo de enfermedad y su gravedad. Las pruebas comienzan con TPTa, cuenta de plaquetas y tiempo de sangrado. Debido a que el FvW es un acarreador proteico del factor VIII:C, la concentración de este último será baja y el TPTa estará prolongado cuando la concentración de FvW sea baja. La cuenta de plaquetas casi siempre es normal y con frecuencia el tiempo de sangrado está prolongado. Existen dos aspectos importantes respecto a las pruebas para la EvW: (1) los resultados de laboratorio son muy variables, sobre todo en los casos leves, y los valores del TPTa y del tiempo de sangrado pueden variar desde el límite normal bajo hasta el anormal, y (2) el grupo sanguíneo del paciente afecta la concentración de FvW; los pacientes con grupo sanguíneo O tienen concentraciones más bajas que los enfermos con grupos A o B.^{215,217} Después de las pruebas iniciales, se mide la concentración de FvW por medio de varios métodos inmunológicos. El resultado casi siempre se notifica como antígeno del FvW y se expresa como porcentaje de un control normal que equivale al 100 por ciento. Debido a que el FvW circula en muchas formas multiméricas, de las cuales los multímeros más grande: son los que tienen mayor importancia fisiológica, es necesario determinar la composición multimérica del FvW en el plasma del paciente. En la

actualidad ya existen en los laboratorios comerciales procedimientos para hacer esta determinación.

También se investiga la capacidad funcional del FvW, en parte con el tiempo de sangrado, que no es muy confiable, y por la prueba de aglutinación de plaquetas con ristocetina. En esta última prueba se agrega ristocetina a plasma rico en plaquetas del paciente, lo que provoca que las plaquetas expresen el receptor de GPIIb de modo que puedan unirse al FvW para causar aglutinación plaquetaria. Por lo tanto, la prueba de aglutinación con ristocetina evalúa las plaquetas del paciente y quizá el tipo y cantidad de FvW en los gránulos alfa de las plaquetas. Una variante de esta prueba es la de cofactor de ristocetina, que mide la cantidad y tipo de FvW en el plasma del paciente al añadir a éste cantidades crecientes de una mezcla estándar de ristocetina y plaquetas normales.²¹⁷

La enfermedad de von Willebrand de tipo 1 se hereda como un rasgo autosómico dominante y casi siempre aparece en la forma heterocigota. Los pacientes con EvW clásica tipo I tienen antecedentes de toda la vida de hemorragias leves o moderadas, sobre todo de mucosas. Sin embargo, los pacientes pueden no detectar el trastorno hemorrágico sino hasta que se someten a una cirugía o sufren un traumatismo y presentan una hemorragia más grave de lo esperado. En la EvW tipo I existen multímeros de todos los tamaños.²¹⁸ La forma homocigota o heterocigota doble se denomina EvW tipo III, es poco frecuente y se caracteriza por hemorragias graves, TPT prolongado y concentración de factor VIII:C menor del cinco por ciento. En la enfermedad tipo III el FvW no es detectable.

La EvW tipo II se caracteriza por alteraciones cualitativas del FvW, con disminución en los multímeros de gran tamaño, más importantes fisiológicamente o con alteraciones funcionales del FvW. Se han descrito varios subtipos de ésta. En el tipo TIA se altera la formación de los multímeros de gran tamaño. En el tipo IIB existen multímeros de tamaño pequeño e intermedio, pero los multímeros de gran tamaño son defectuosos y quizá están disminuidos en número porque se unen en forma excesiva a las plaquetas. La aglutinación con ristocetina está aumentada.

Se ha descrito una forma plaquetaria de enfermedad de von Willebrand, o seudoenfermedad de von Willebrand, en la que la unión excesiva de FvW plasmático normal a plaquetas anormales no estimuladas induce la agregación plaquetaria. Esta interacción puede explicar la trombocitopenia intermitente y la disminución de los multímeros de gran tamaño del FvW que se observa en los pacientes con este trastorno.^{219,220} Los diversos tipos de enfermedad de von Willebrand tienen ciertas características distintivas de laboratorio [ver tabla 8].

Tabla 8 Características de laboratorio de los diversos tipos de enfermedad de von Willebrand

Tipo		Tiempo de sangrado	Concentración plasmática de antígeno FvW	Concentración plasmática del cofactor ristocetina	Aglutinación de ristocetina en plasma rico en plaquetas del paciente	Patrón de multímeros	FvW plaquetario
I		Normal o aumentado	Disminuida	Disminuida en proporción a la concentración de antígeno de FvW y al factor VIII	Disminuida	Normal	Normal o disminuido
II	A	Aumentado	Normal o disminuida	< antígeno FvW	Disminuida	Disminuidos los de alto peso molecular	Anormal o disminuido
	B	Aumentado	Normal o disminuida	Variable	Aumento en la sensibilidad	Disminuidos los de alto peso molecular	Multímeros anormales
	C,D	Aumentado	Normal o disminuida	< antígeno FvW	Disminuida	Patrón anormal	Anormal o disminuido
	E,F,G	Aumentado	Normal o disminuida	< antígeno FvW	Disminuida	Patrón anormal	Anormal o disminuido
III		Muy aumentado	Muy baja o ausente (factor VIII muy bajo)	Ausente	Ausente	Anormal cuando pueden medirse	Ausente
Tipo plaquetario (seudoenfermedad de von Willebrand)		Aumentado	Normal o disminuida	Disminuida	Aumento en la sensibilidad	Disminuidos los de alto peso molecular	Multímeros anormales

De modo tradicional, la enfermedad de von Willebrand ha sido tratada con infusiones de crioprecipitado porque esto proporciona los multímeros de FvW de gran tamaño, los cuales faltan en los concentrados purificados de factor VIII. Después de que se han infundido alrededor de 10 bolsas de crioprecipitado (1,000 a 1,250 unidades de factor VIII:C), los beneficios potenciales pueden vigilarse midiendo el tiempo de sangrado o el nivel de actividad

del cofactor de ristocetina. Algunos investigadores consideran que la meta terapéutica debe ser obtener una concentración de cofactor de ristocetina mayor del 50 por ciento.²²¹ Este tratamiento puede repetirse cada 12 horas hasta que se controla la hemorragia grave. Debe evitarse el uso de aspirina. Muchos concentrados de factor VIII tienen muy poco FvW, o no contienen suficientes multímeros de gran tamaño para que el tratamiento con estos concentrados sea eficaz, aunque algunos, como el Humate-P, sí son útiles.²²¹ Para controlar las hemorragias graves que no responden al tratamiento con crioprecipitado o concentrados de factor VIII, puede intentarse una transfusión con plaquetas normales con la esperanza de que el FvW plaquetario sea hemostáticamente eficaz.²²² Se han probado varios preparados comerciales de FvW concentrado, pero ninguno ha sido autorizado aún por la FDA de los EE.UU. Estos preparados elevan en forma eficaz la concentración de FvW, pero la mejoría en el tiempo de sangrado es incompleta.²²³

La diamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. La DDAVP administrada por vía intravenosa en dosis de 0.3 ug/kg en un lapso de 15 a 30 minutos causa la liberación de VIII:C y FvW de las reservas de las células endoteliales.²²⁴ Mientras el nivel de FvW del paciente sea mayor de cinco por ciento, la infusión de DDAVP elevará en forma importante los niveles de FvW y en ocasiones acortará el tipo de sangrado. La inyección puede repetirse varias horas después. Los sujetos con las formas más leves de enfermedad de von Willebrand también pueden ser preparados para cirugía abdominal general usando infusiones de DDAVP.²²⁵ El incremento en el FvW logrado por la DDAVP tiene vida media de cerca de 8 horas y en muchos pacientes las inyecciones repetidas producen nuevas elevaciones de VII:C y FvW.¹⁶⁰ Debido a que existe considerable variación individual en la respuesta a la DDAVP, la infusión de este agente puede no producir beneficio uniforme. Es probable que una buena práctica consista en determinar el patrón de respuesta de nuevos pacientes con enfermedad de von Willebrand leve a moderada, mediante la infusión de DDAVP y seguimiento del cambio en VIII:C, FvW y tiempo de sangrado. La DDAVP es eficaz en la enfermedad de von Willebrand tipo 1 y tipo II,¹⁶² pero no debe emplearse en la afección tipo IIb, debido a que causa trombocitopenia en esta variante.

Ya que la DDAVP parece aumentar la fibrinólisis al producir la liberación de activadores del e-aminocaproico plasminógeno [ver figura 3], puede ser aconsejable la administración simultánea de ácido e-aminocaproico oral, 4 g cada cuatro horas (24 g/día), en particular en circunstancias en que puede anticiparse la fibrinólisis local, como en caso de extracción dental.²²⁶

Existe un aerosol nasal de DDAVP que parece promisorio para el tratamiento ambulatorio de los pacientes con EvW, tanto para el manejo de los episodios hemorrágicos como para preparación para cirugías menores. Se administra una dosis de 150 ug de DDAVP en cada narina.²²⁷

Los efectos colaterales de la DDAVP en dosis de 0.3 ug/ kg durante un periodo de 15 a 30 minutos son leves y consisten en retención hídrica, enrojecimiento, taquicardia y cefalea. La actividad del FvW tiende a elevarse durante el embarazo e incluso puede alcanzar niveles normales bajos, ayudando así en el tratamiento.

HEMOFILIA A

La hemofilia A, trastorno raro que afecta a uno de cada 10,000 varones, es el ejemplo de alteración hemorrágica hereditaria más estudiada. Se caracteriza por deficiencia o por defecto funcional del factor VIII:C. Dado que el gen de la actividad coagulante del factor VIII:C se encuentra en el cromosoma X, la enfermedad se manifiesta en

hombres hemocigotos. Todas las hijas del varón hemofílico serán portadoras, mientras que la mitad de los hijos de la madre que lleva el rasgo de la hemofilia serán hemofílicos y la mitad de sus hijas serán portadoras.

El gen del factor VIII, que se localiza en el cromosoma X en Xq28, es enorme y contiene 26 exones. Codifica una proteína de peso molecular variable, por lo general de alrededor de 333,000 daltons, que circula unida y protegida por el FvW.^{228,229} En la actualidad se han estudiado más de 600 genes de factor VIII anormal y las alteraciones encontradas, que incluyen mutaciones puntiformes, inserciones y deleciones genéticas, causan deficiente producción del factor VIII:C o generación de un factor VIII:C cuya función es anormal.

Todos los pacientes con hemofilia A tienen niveles normales de FvW. Las mujeres portadoras²³⁰ pueden ser detectadas con facilidad porque su nivel de VIII:C es de cerca de la mitad de lo normal, mientras que su concentración de FvW es normal. Por lo tanto, la relación VIII:C a FvW en los portadores es de 0.5.

Las diferentes familias se afectan en distintos grados, dependiendo de la naturaleza específica del defecto genético,^{228,229} la gravedad clínica de la hemofilia A correlaciona con las concentraciones medidas de actividad coagulante del factor VIII [ver tabla 9].

Tabla 9 Correlación entre el nivel de actividad coagulante del factor VIII y la gravedad de las hemorragias en los pacientes hemofílicos	
Nivel plasmático de la actividad coagulante del factor VIII (%)	Tipos de hemorragia
<1	Presentación en el primer año de la vida, ocasionalmente con hemorragia durante la circuncisión; hemartrosis espontánea y hemorragia de los tejidos profundos
1-5	Presentación en la niñez como hemorragias después de traumatismos; la hemartrosis espontánea es poco frecuente
5-20	Puede presentarse en la niñez como hemorragias después de traumatismos, cirugía o extracciones dentales
20-50	Puede no ser detectada hasta la edad adulta cuando un traumatismo o cirugía mayores ocasionan una hemorragia grave

El diagnóstico se establece por el cuadro clínico, los antecedentes familiares (positivos en el 75 por ciento de los casos) y el nivel de actividad coagulante de factor VIII. Una historia familiar típica y un tiempo de sangrado normal descartan el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand que, a diferencia de la hemofilia A, se transmite en forma autosómica.

Principios generales de tratamiento en la hemofilia

Los aspectos psicosociales de la hemofilia son complejos debido a la preocupación y sentimiento de culpa de los padres. Los niños afectados por la enfermedad se ausentan con frecuencia de la escuela, están propensos a sufrir deformidades incapacitantes y corren el riesgo de drogadicción debido al dolor intenso que en ocasiones presentan.

Los concentrados de factor VIII han demostrado ser eficaces para controlar la hemorragia espontánea y traumática en la hemofilia severa. A principios de 1980 muchos hemofílicos con enfermedad severa fueron tratados con programas profilácticos basados en la autoadministración en el hogar de concentrado de factor VIII tres veces por semana. Tales programas parecerían permitir al hemofílico severo llevar una vida más normal, aun cuando el uso de los concentrados se relacionaran con mayor probabilidad de infección por hepatitis B o hepatitis C. Incluso en los últimos años, en los que los concentrados de factor VIII son tratados con calor para inactivar al virus de la hepatitis C, muchos hemofílicos siguen teniendo infección persistente por este virus.²³¹

Las desventajas de este método aumentaron cuando se descubrió que los concentrados liofilizados de factor VIII, formados a partir de inuestras de plasma de hasta 2,000 individuos donadores,²³² se encontraban muy contaminados con VIH. Hacia la mitad de la década de los 80, cuando menos el 75 por ciento de los receptores de concentrados de factor VIII residentes en Estados Unidos y Europa occidental habían desarrollado anticuerpos contra el VIH.²³³⁻²³⁶ Algunos de estos pacientes presentaron también PTI asociada a la infección por VIH, una complicación especialmente grave para un hemofílico.⁸⁸ Los hemofílicos con vida sexual activa pueden transmitir la infección por VIH a sus compañeros sexuales.^{237,239} A pesar del tratamiento con zidovudina y de la profilaxis con pentamidina, que disminuyen la progresión de la enfermedad, se están presentando cuadros clínicos evidentes de SIDA en forma inexorable en los hemofílicos infectados por el VIH.²⁴⁰ Esto ha anulado la mejoría en la expectativa de vida de los hemofílicos, que llegó a ser de 66 años de edad durante los años 70. En la década de los 80 la expectativa de vida disminuyó a 49 años de edad.²⁴¹

La contaminación de los concentrados de factor VIII con VIH ha tenido un efecto notable sobre los pacientes con hemofilia severa, que ahora deben sopesar en forma muy cuidadosa las opciones terapéuticas. La contaminación de los concentrados de factor VIII:C con VIH y con virus de la hepatitis B y C ha estimulado los esfuerzos por desarrollar preparaciones concentradas libres de virus. En la actualidad ya existen varios de estos preparados, y el problema consiste en equilibrar su costo con el beneficio probable. Se están elaborando preparaciones muy purificadas de factor VIII:C por medio de anticuerpos monoclonales y comatografía de afinidad, como el Monoclante-P (Armour) y el Hemofil M (Baxter healthcare).²⁴²

El factor VIH ya ha sido clonado y se está probando en la clínica el factor recombinante, observándose que tiene una actividad biológica y vida media en plasma semejante al producto original.²⁴³ En diciembre de 1992, la FDA autorizó el uso del factor VIII recombinante para la prevención y control de las hemorragias excesivas, y para su administración en personas con homofilia A que requieren cirugía.

La profilaxis dental es de gran importancia porque la hemofilia casi siempre causa complicaciones si se requiere de cirugía dental. Deben evitarse los medicamentos que interfieren con la función plaquetaria como la aspirina, porque causan hemorragias graves. Debe considerarse la revacunación contra el virus de la hepatitis B en los hemofílicos recién diagnosticados.²⁴²

El consejo genético debe formar parte del programa de tratamiento. Dadas las dificultades que sufren los

individuos con hemofilia severa, muchas mujeres optarían por terminar el embarazo si tuvieran la certeza de su estado de portador y conocieran que su feto está afectado.²⁴⁴ Se cuenta con varias estrategias para detectar a las portadoras. Un caso resulta obvio, la hija de un padre hemofílico es portadora obligatoria. Un método para detectar portadoras en otros casos consiste en la medición de la relación factor VIII:C-antígeno de FvW: esta relación se aproxima al 0.5 en las portadoras,^{234,245} pero la incidencia de error para esta prueba es de 10 a 17 por ciento.²⁴⁶

Se ha informado que el método que utiliza polimorfismos de longitud por fragmento de restricción (PLFR) dentro del gen del factor VIII:C para detectar a las portadoras en casos esporádicos,^{244,246} tiene una precisión tan alta como 96 por ciento.²⁴⁷ Estas sondas moleculares para PLFR están ahora siendo utilizadas para determinar el estado del feto. La medición en el plasma fetal del factor VIII:C del antígeno del FvW y del antígeno del factor VIII, sólo puede obtenerse a través de fetoscopia en la semana 18 a 21, lo que resulta relativamente tardío en la gestación. Además, la fetoscopia en este estadio se relaciona con una incidencia de aborto espontáneo del seis por ciento.^{247, 248} El tejido fetal para análisis de ADN se puede obtener con más, seguridad mediante amniocentesis hacia la semana 12 de gestación²⁴⁸ y por el muestreo de vellosidades coriónicas, que suele realizarse entre la semana 8 y 12 del embarazo.^{247,248} La amplificación específica de las secuencias del genoma por un método enzimático mejora en forma notable la sensibilidad de estas técnicas.^{249,250}

Tratamiento de la hemorragia aguda

Las hemorragias de tejidos profundos, las hemartrosis, y la hematuria son las formas más comunes de hemorragia clínica en la hemofilia A. Las hemorragias retroperitoneales, las hemorragias por la boca, lengua, o cuello que impiden la permeabilidad de la vía aérea, y las hemorragias intracraneanas, amenazan en forma aguda la vida. Se puede utilizar ultrasonido²⁵¹ o tomografía computada para identificar hematomas retroperitoneales e intramusculares. El tratamiento se basa en la localización y extensión de la hemorragia.

Principios del tratamiento sustitutivo

Un nivel de procoagulante plasmático de 100 por ciento indica que hay una unidad de procoagulante por mililitro de plasma. La mayoría de las personas tienen 40 ml de plasma por kilogramo de peso corporal. De esta manera, determinado el volumen plasmático y el nivel de procoagulante de un paciente, se puede calcular la cantidad de factor VIII requerida para remplazo. Por ejemplo, en el caso de un muchacho de 60 kg que tiene una hemartrosis no complicada en la rodilla y un nivel basal de factor VIII menor de 1 por ciento, bastará con aumentar el nivel de factor VIII aproximadamente 25 por ciento (0.25 U/ml) por dos o tres días. Este paciente tiene un volumen plasmático de 60 kg X 40 ml, o 600 unidades de factor VIII como bolo inicial. Otra forma de hacer este cálculo se basa en el hecho de que la infusión de una unidad de factor VIII:C por kilogramo aumenta el nivel de factor VIII:C en dos por ciento o 0.02 U/ml. En el ejemplo citado, un aumento del 25 por ciento (0.25 U/ml) requerirá (25 x 60) - 2, o 750 unidades, de factor VIII:C.²⁵²

La cantidad deseada se puede administrar en seis a ocho bolsas de crioprecipitado (hay alrededor de 100 unidades por bolsa) o como concentrado purificado, en el que se indica el número de unidades en la etiqueta. La vida media inicial del factor VIII:C durante la fase de equilibrio es de sólo unas cuatro horas,²⁵² pero la vida media biológica después del equilibrio es de 12 horas. Por consiguiente, cerca de la mitad de la dosis de carga inicial se administra después de las primeras seis horas y luego cada 12 horas durante el tiempo que sea necesario

para controlar la hemorragia. Para el tratamiento de la hemartrosis, el nivel del factor VIII debe mantenerse durante dos a tres días. Un estudio controlado determinó que la dosis correcta para la mayoría de las hemartrosis agudas de rodilla, tobillo y codo fue de 14 unidades de factor VIII:C por kilogramo o cerca de 1,000 unidades de factor VIII en un adulto con 70 kg de peso. Esta infusión debe elevar el nivel de factor VIII:C en 28 a 36 por ciento. En caso de hemorragias más graves en tejidos profundos, como hemorragia retroperitoneal o sangrado del paladar blando, el nivel del factor VIII:C debe elevarse a 0.5 U/ml (50 por ciento).

Cirugía electiva y extracción dental

Los trabajos dentales deben ser realizados por dentistas con experiencia en el tratamiento de hemofílicos. Antes de una extracción dental, se administra factor VIII para elevar el nivel al 50 por ciento y el inhibidor fibrinolítico ácido e-aminocaproico (AEAC), en dosis de 0.1 g/kg por aplicación intravenosa. Después del trabajo dental, se continúa con el AEAC por vía intravenosa en una dosis de 0.1 g/kg cada 6 horas por 10 días. En general no se necesita mayor administración de factor VIII.

Antes de llevar a cabo cualquier cirugía electiva, el valor del factor VIII:C debe elevarse 50 a 100 por ciento (0.5 a 1.0 U/ml) y después mantenerlo arriba del 50 por ciento durante los próximos 10 a 14 días.^{252,253} La cantidad de concentrado de factor VIII:C puede disminuirse si se administra en infusión continua en lugar de bolos, en parte porque la infusión continua mantiene el factor arriba del nivel plasmático al cual pueden ocurrir hemorragias.²⁵³

Debido al riesgo persistente de transmitir infecciones virales con las preparaciones biológicas diferentes al factor VIII:C recombinante, se han buscado medios alternativos para tratar a los pacientes hemofílicos. Un estudio notificó que el esteroide anabólico atenuado danazol, administrado en dosis de 200 mg tres veces al día, aumentó la concentración plasmática del factor VIII:C,²⁵⁴ sobre todo en individuos con hemofilia moderada, hasta un nivel suficiente para producir una disminución de cinco veces en la frecuencia de los episodios hemorrágicos.²⁵⁵ Sin embargo, otros tres estudios han encontrado que el danazol no aumentó, o lo hizo en forma mínima, la concentración de factor VIII:C, y causó aumento en el sangrado, quizá por su capacidad para favorecer la fibrinólisis.²⁵⁶⁻²⁵⁸ Por lo tanto, el autor no recomienda tratar a los hemofílicos con danazol sino hasta contar con más experiencia al respecto.

La DDAVP se ha empleado para tratar las hemorragias traumáticas agudas en hemofílicos leves o moderados, e incluso para preparar a estos pacientes para cirugía menor.^{224,225} La DDAVP, que parece producir la liberación de factor VIII:C a partir de las reservas de las células endoteliales,^{224-226,252} no puede emplearse en forma repetida durante muchos días porque estas reservas se agotan. Por lo tanto, en la preparación preoperatoria de los individuos con hemofilia leve o moderada, la DDAVP debe alternarse con concentrados de factor VIII:C.²⁵² La DDAVP se infunde en dosis de 0.3 µg/kg en 50 ml de solución salina durante 15 a 30 minutos, y produce aumento inmediato del factor VIII:C. La vida media biológica del factor VIII:C liberado es de 11 a 12 horas.^{224,252} Debido a que la DDAVP libera también activador del plasminógeno tisular [ver figura 3], es recomendable la administración concomitante de AEAC, en dosis de 4 g por vía oral cada cuatro horas, o de ácido tranexámico, 1.5 g por vía oral tres veces al día.

Tratamiento cuando existen inhibidores

Es difícil determinar qué porcentaje de hemofílicos desarrollan anticuerpos inhibidores contra el factor VIII:C.

Los inhibidores tienden a ocurrir en los pacientes más afectados y en los que reciben mayor número de concentrados de factor VIII. En un estudio prospectivo se determinó que el 33 por ciento de los pacientes con hemofilia moderada o grave (i.e., aquellos con concentraciones de factor VIII:C menores del cinco por ciento) desarrollaron inhibidores alrededor de los seis años de edad, o después de seis años de comenzar su tratamiento con concentrados. El 50 por ciento de los hemofílicos con enfermedad grave desarrollaron inhibidores. No todos los inhibidores tuvieron una concentración suficiente como para producir problemas clínicos. Se ha sugerido que el tratamiento con factor VIII:C recombinante puede inducir mayor producción de inhibidores que las preparaciones actuales, pero esto no se ha comprobado aún.^{243,259} Es necesario investigar en forma periódica la presencia de inhibidores en todos los pacientes con hemofilia grave.

En ocasiones la hemorragia puede poner en peligro la vida y debe ser tratada con diversos procedimientos. En aquellos pacientes con hemorragias graves pero que no pongan en peligro la vida (i.e., no intracraneanas), con títulos de inhibidor menores de cinco unidades Bethesda y que no presentan respuestas adecuadas de anticuerpos, se debe administrar una cantidad elevada de concentrado de factor VIII en un intento por exceder el anticuerpo. La cantidad de concentrado de factor VIII administrada es de cerca de 40 U/kg más 20 U/kg adicionales por cada unidad Bethesda del inhibidor.²⁵² De esta manera, el paciente que presenta un título de inhibidor de cinco unidades Bethesda recibiría 40 U/kg + 5 x 20 U/kg, o 140 U/kg. Debe medirse el nivel postinfusión de factor VIII:C para determinar si se ha alcanzado el punto final anticipado, de 0.3 U/ml de plasma.²⁶⁰

En aquellos pacientes con hemorragias más graves o con hemorragias de menor gravedad pero con niveles elevados de inhibidor contra el factor VIII humano, los concentrados de factor VIII:C porcino (Hyate:C) pueden ser el tratamiento de elección. La dosis recomendada es de 20 a 50 U/kg de factor VIII:C porcino en caso de hemorragia moderada o cuando el sangrado ocurre en pacientes con título de inhibidor de menos de cinco unidades Bethesda; 50 a 100 U/kg en caso de hemorragia severa o cuando el sangrado ocurre en pacientes con título de inhibidor de cinco a 50 unidades Bethesda; y 100 U/kg en individuos con títulos de inhibidor mayores de 50 unidades Bethesda. La medición del título de inhibidor contra el factor VIII:C porcino brinda información útil: si el título es mayor de 13 unidades Oíd Oxford, la administración del factor VIII:C porcino no producirá beneficios terapéuticos.^{261,262}

Ocasionalmente puede usarse plasmaféresis agresiva para reducir los niveles del inhibidor,¹⁹⁰ seguida de la administración de concentrados de factor VIII:C. Sin embargo, este procedimiento es laborioso como para usarse en un hemofílico que tiene una hemorragia potencialmente mortal o incapacitante. Se han usado concentrados de complejo de protrombina (CCP), tales como Proplex o Konyne, en el tratamiento de pacientes con títulos aumentados de inhibidores con base en que los factores presentes en dichos concentrados pudieran corregir la deficiencia de factor VIII:C. Un ensayo controlado demostró la eficacia de Konyne o Proplex, administrados como una dosis única de 75 U/kg, en el tratamiento de hemartrosis.²⁶⁴

Se ha introducido el uso de concentrados de protrombina activados (CCPA), tales como el complejo coagulante antiinhibidor (Autoplex), con la esperanza de que los factores activados IXa o VIIa presentes en estas preparaciones pudieran ser eficaces para establecer la hemostasia;²⁶⁵ el CCPA se administró en una dosis de alrededor de 75 U/kg. En algunas pruebas clínicas controladas, los CCPA lograron resultados ligeramente mejores que los CCP,^{266,267} pero también se han informado fracasos.²⁶⁸

Se han usado dosis altas de IgG intravenosa para tratar a pacientes no hemofílicos con inhibidores del factor VIII:C, y este tratamiento también ha sido benéfico en algunas ocasiones en pacientes con hemofilia.²⁶⁹

OTROS TRASTORNOS HEMORRAGICOS HEREDITARIOS

Deficiencia de factor IX

La deficiencia de factor IX (enfermedad de Christmas, hemofilia B) es un padecimiento ligado al cromosoma X que es indistinguible, desde el punto de vista clínico, de la hemofilia A. El gen del factor IX se localiza en el cromosoma X y produce un péptido de 56,000 daltons que, al igual que otros factores dependientes de vitamina K, tiene una región rica en ácidos glutámicos y-carboxilados. Al parecer el Ca^{+2} une esta región a las membranas de las células endoteliales, en donde el factor IX interactúa con el factor VIIIa para formar un complejo asociado a la membrana que puede convertir el factor X en factor Xa [ver figura 2]. Se han detectado gran número de inserciones, rearrreglos y deleciones en el gen del factor IX, y el síndrome de hemofilia B es muy heterogéneo.^{228,229}

Para hacer el diagnóstico se requiere una prueba de determinación de factor IX. Los principios de tratamiento son los mismos que para la hemofilia A. El factor IX es remplazado con plasma fresco congelado o con concentrados de complejo de protrombina. Estos concentrados estaban antes contaminados, en varios grados, con VIH y virus de la hepatitis. Además, pueden también contener factores Xa y VIIa, que vuelven al material trombogénico. Se ha esterilizado uno de los nuevos concentrados de factor IX (Armour Mononine) y tiene una excelente actividad específica y una vida media biológica muy conveniente, de 18 a 34 horas.²⁶⁹

La concentración de factor IX que se requiere para el control de la hemostasia en los pacientes con hemofilia B es un poco más baja que la concentración de factor VIII:C requerida para el tratamiento de la hemofilia A, alrededor de 0.15 a 0.20 U/ml, a diferencia de 0.3 a 0.5 U/ml de factor VIII:C. El factor IX es una molécula más pequeña que el factor VIII:C, y se distribuye en el espacio de la albúmina. Al hacer los cálculos de remplazo, debe suponerse que una unidad de factor IX por kilogramo aumentará la concentración plasmática en uno por ciento, o en 0.01 U/ml. Este factor tiene una vida media bifásica, y su concentración plasmática puede mantenerse, en los pacientes con hemofilia B, infundiendo el concentrado cada 24 horas durante el episodio de hemorragia aguda. En la actualidad, las técnicas de clonación genética pueden detectar el estado de portador de deficiencia de factor IX, lo que permite proporcionar consejo genético adecuado.^{270,272}

Deficiencia leve de factor VII

En ocasiones las pruebas de escrutinio preoperatorias revelan que el paciente presenta prolongación leve del tiempo de protrombina en ausencia de hepatopatía, ingesta de alimentos inadecuada o administración de antibióticos. Se llega a demostrar que algunos de estos pacientes son heterocigotos para estados de deficiencia de factor VII, como lo confirman los estudios en familias y la determinación del nivel de antígeno de factor VII en el plasma.²⁷³ No es necesario el tratamiento a menos que se contemple alguna cirugía mayor, en cuyo caso el factor VII puede suministrarse en forma de concentrados de complejos de protrombina o plasma fresco congelado.

Alteraciones fibrinolíticas

Dos trastornos hemorrágicos congénitos se han relacionado con alteraciones de la fibrinólisis [*ver figura 3*].²⁷⁴ La deficiencia de α_2 -antiplasmina, el principal inhibidor de la plasmina, provoca una actividad no controlada de plasmina con la consecuente hemorragia.²⁷⁴ Se ha descrito otro trastorno hemorrágico que ocurre después de traumatismos que causan aumento de la actividad fibrinolítica. En este trastorno está implicado un exceso de activador circulante de plasminógeno, lo que lleva a la degradación del fibrinógeno y la fibrina. El tratamiento para ambos tipos de alteraciones fibrinolíticas consiste en el agente antifibrinolítico ácido tranexámico, en dosis de 1.5 g administrados por vía oral tres veces al día [*ver figura 3*].²⁷⁵ Como profilaxis para trabajos dentales, se administra una infusión intravenosa de 50 mg/kg de ácido tranexámico. Los agentes antifibrinolíticos, tales como el AEAC y el ácido tranexámico actúan bloqueando la unión e interacción del plasminógeno y plasmina con la fibrina.²⁷⁴

Los demás trastornos hereditarios de la coagulación ocurren en muy rara,,; ocasiones [*ver tabla 10*].

Tabla 10 Padecimientos hemorrágicos hereditarios que no afectan al
factor VIII

<i>Factor deficiente</i>	<i>Modo de herencia</i>	<i>Tipo de hemorragia</i>	<i>Ensayos</i>	<i>Tratamiento</i>
Factor IX (Enfermedad de Cristmas, deficiencia de PTC, hemofilia B)	Ligado al sexo	Idéntica a la que se observa en la deficiencia del factor VIII	TPT prolongado Ensayo específico	Plasma fresco congelado o raramente, concentrados de factor IX (Prolex) La vida media biológica es 24 hr
Factor XI (deficiencia de PTA)	Autosómico recesivo	Menos grave que las de la hemofilia A o B	TPT prolongado Ensayo específico	Plasma fresco congelado La vida media biológica es 72 hr
Factor XII (rasgo de Hageman)	Autosómico recesivo	Ninguna	TPT prolongado Ensayo específico	Ninguno
Factor V (parahemofilia)	Autosómico recesivo	Hemorragias postoperatorias y espontáneas Raro hemartrosis, menorragia	TPT y TP prolongado P y P normal Ensayo específico	Plasma fresco congelado La vida media biológica es 72 hr
Factor X (Stuart-Prower)	Autosómico recesivo (sólo los homocigotos sangran)	Epistaxis, hemartrosis, equimosis, menorragia	Prolongación en TP, TPT y P y P Ensayo específico	Plasma fresco congelado o concentrados de complejo de protrombina La vida media biológica de ~36 hr
Factor VII (proconvertina)	Autosómico recesivo (sólo los homocigotos sangran)	Epistaxis, hemartrosis, equimosis, menorragia	TP y P y P prolongados TP normal Ensayo específico	Plasma fresco congelado o concentrados de complejo de protrombina La vida media biológica de 3-6 hr
Factor II (protrombina)	Autosómico recesivo	Epistaxis, hemartrosis, equimosis, menorragia	TP y P y P prolongados Ensayo específico	Plasma fresco congelado o concentrados de complejo de protrombina Vida media biológica es ~72 hr
Factor I (fibrinógeno)	Autosómico recesivo	Variable, hemorragias de tejidos	TP prolongado Nivel de	Crioprecipitados: cada bolsa contiene 250 mg de fibrinógeno; se re

			fibrógeno bajo	quieren 100 mg/dl para que haya hemostasia La vida media biológica es de 72-120 hr
Factor XIII (FSF)	Autosómico recesivo	Hemorragia umbilical, hemorragias postraumáticas y en el posoperatorio tardío Las heridas cicatrizan lentamente, con formación de queloides	Solubilidad del coágulo en urea 5M	Plasma fresco congelado La vida media biológica es de ~200 hr

Trastornos hemorrágicos adquiridos

Además de los trastornos hereditarios de la coagulación, se han identificado varias alteraciones que pueden producir hemorragia generalizada [ver tabla 11].

Tabla 11 Padecimientos hemorrágicos generalizados adquiridos

- Deficiencia de vitamina K: disminución en la ingestión, afección en la absorción de la vitamina K, inhibición antimicrobiana de la flora que proporciona la vitamina K
- Hemorragia inducida por medicamentos: heparina, warfarina (también abuso de anticoagulantes por el paciente), agentes trombolíticos
- Disproteinemias: mieloma, macroglobulinemia
- Coagulación intravascular diseminada
- Enfermedad hepática grave

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La carboxilasa dependiente de vitamina K sintetiza en el hígado ácido γ -carboxiglutámico, necesario para la función biológica de los factores II, VII, IX y X.^{276,277} En ausencia de vitamina K se sintetiza el factor II, o protrombina anormal, que carece de residuos γ -carboxiglutámicos.²⁷⁸ Los inmunoensayos específicos llevados a cabo en pacientes con deficiencia de vitamina K revelan una disminución importante en la protrombina normal y aumento concomitante en la des- γ -carboxiprotrombina anormal. La misma alteración molecular ocurre con los factores X, IX y VII.

La deficiencia de vitamina K ocurre en la desnutrición grave, la malabsorción intestinal y la ictericia obstructiva

[ver tabla 11]. En la ictericia obstructiva, las sales biliares, necesarias para la emulsificación y absorción de las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E, y K), no pueden entrar al intestino. La ingestión crónica de antibióticos por vía oral parece suprimir la producción de vitamina K por los organismos intestinales. El antimicrobiano moxalactam es en particular eficaz para suprimir la flora bacteriana intestinal] que provee de vitamina K. El efecto de este agente es de especial importancia en pacientes que, debido a su enfermedad, son incapaces de consumir una dieta completa y nutritiva [ver antes Trastornos de la función plaquetaria, Trastornos inducidos por medicamentos). La deficiencia de vitamina K produce disminución de la actividad biológica de los factores II, VII, IX y X. Los pacientes con cáncer que reciben combinaciones de cefoperazona y mezlocilina parecen estar propensos en particular a la hipoprotrombinemia.²⁷⁹ La combinación de cefoxitina y azlocilina produce hipotrombinemia similar.²⁸⁰ Si los niveles de procoagulante disminuyen por debajo de 10 a 15 por ciento de los normales, se presentan hemorragias de mucosas y equímosis.

El diagnóstico puede confirmarse si se prolonga el tiempo de protrombina y proconvertina, así como el tiempo de protrombina; el tiempo parcial de tromboplastina es normal o está un poco prolongado y el nivel de fibrinógeno es normal. El tratamiento con análogos de la vitamina K, administrando de 10 a 25 rng de fitonadiona diarios por vía oral durante dos a tres días o bien a base de fitonadiona por vía parenteral, en la ictericia obstructiva, corregirá las alteraciones en cerca de seis a 24 horas. Sin embargo, cuando el agente antimicrobiano tiene una cadena lateral similar a la de la warfarina, pueden pasar hasta 36 horas antes de que el tratamiento restablezca los valores de protrombina a lo normal.²⁸⁰ Si el paciente presenta hemorragias severas, el retraso puede ser peligroso, por lo que el paciente debe ser tratado con plasma fresco congelado para restaurar los niveles de procoagulantes al menos a 30 por ciento de lo normal [ver antes, Principios de tratamiento sustitutivo]. En tales casos se requieren aproximadamente tres unidades (tres bolsas) de plasma fresco congelado.

HEMORRAGIA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

En la sobredosis de warfarina, el evento precipitante puede ser una dosis mal administrada de warfarina o la ingestión simultánea de agentes que potencian la acción anticoagulante de este medicamento. Los efectos de administrar un antibiótico fluoroquinolona a un paciente en tratamiento con warfarina pueden ser devastadores. El autor ha observado varias hemorragias graves dependientes de vitamina K dos días después de la administración de dosis habituales de ciprofloxacina en un paciente que recibe una dosis continua y estable de warfarina.²⁸¹ Lo habitual es que ocurran hemorragias en mucosas, equímosis o hemorragias subserosas en la pared intestinal de estos pacientes. El TP y P y P están prolongados. Si la hemorragia es importante, debe iniciarse el tratamiento descrito calculado para restaurar los niveles de procoagulante a 30 por ciento de lo normal con plasma fresco congelado. Si no existe urgencia puede administrarse fitonadiona como se describió (ver antes). Como es de esperarse, el uso de warfarina se relaciona con disminución en la protrombina nativa y aumento concomitante en el nivel de des-y-carboxiprotrombina anormal, que no coagula.²⁷⁸ La ingestión subrepticia de warfarina puede identificarse con el análisis sérico de la misma, disponible en laboratorios especializados.

La sobredosis de heparina puede no ser obvia. Causa hemorragias subcutáneas y hematomas en los tejidos profundos y se asocia con TPT, TP y TT muy prolongados, aunque el tiempo de reptilasa es normal. La administración de protamina intravenosa en dosis de 1 rng por 100 unidades de heparina administrada corregirá el trastorno. Como la vida media de desaparición de la protamina es más rápida que la de la heparina, puede presentarse un "rebote de heparina" que requiere una segunda administración de protamina. Las preparaciones

de heparina de bajo peso molecular se asocian con el mismo riesgo de hemorragia que la heparina habitual no fraccionada.²⁸²

En la actualidad se emplea el tratamiento trombolítico en el infarto agudo del miocardio y en algunos casos de embolia pulmonar. Las complicaciones de este tipo de tratamiento son de tipo hemorrágico. Por lo general la hemorragia se limita a rezumo de Sangre alrededor de los sitios de invasión vascular,¹¹³ pero pueden ocurrir hematomas subdurales, infarto cerebral y hemorragia intracraneana. Los agentes trombolíticos, incluso los diseñados para ser relativamente específicos a la fibrina, causan en ocasiones grados peligrosos de lisis del fibrinógeno. Además, la generación de productos de degradación del fibrinógeno interfiere con la formación de un coágulo firme y con la función plaquetaria. Los agentes trombolíticos pueden también destruir al factor VIII y al factor V.

Si se sospecha que la causa de la hemorragia es el tratamiento trombolítico, debe obtenerse de inmediato sangre para medir TPTa, tiempo de trombina, tiempo de reptilasa, concentración de fibrinógeno y a₂-antiplasmina. Si el tratamiento trombolítico es la causa, el TPTa estará prolongado, la concentración de fibrinógeno será menor de 50 mg/dl, el tiempo de trombina y de reptilasa estarán prolongados (por la presencia de productos de degradación de la fibrina) y la a₂-antiplasmina estará disminuida.²¹³ Esta complicación se trata con crioprecipitado para aumentar la concentración de fibrinógeno a alrededor de 100 mg/dl, con aproximadamente dos unidades de plasma fresco congelado, que pueden aumentarse hasta seis unidades según se requiera (para reemplazar factor V y otros procoagulantes), y con alrededor de seis paquetes de plaquetas. Si estas medidas no detienen la hemorragia debe considerarse el uso de un agente antifibrinolítico específico, como el AEAC. El AEAC se administra en dosis de 5 g en bolo I.V. durante 30 a 60 minutos, y después en dosis de 1 g/hr por medio de infusión I.V. continua.²⁸³

El tratamiento de los trastornos de lípidos con preparaciones de niacina de liberación sostenida puede en ocasiones causar hepatotoxicidad, que se manifiesta por prolongación del tiempo de protrombina.²⁸⁵

DISPROTEINEMIAS

Las proteínas anormales asociadas con el mieloma y la macroglobulinemia pueden interferir con la función plaquetaria y causar hemorragias clínicas. Estas proteínas o la enfermedad principal pueden causar de igual manera alteraciones en las pruebas de coagulación. Las proteínas de mieloma IgG e IgA pueden prolongar el tiempo de trombina sin hemorragia clínica. En el mieloma de IgA ocasionalmente ocurre deficiencia de factor V. Las disproteinemias de IgA e IgM pueden causar hemorraagias al reducir la actividad del factor VIII.

El manejo está orientado a la enfermedad primaria. La plasmaféresis corrige rápidamente los defectos, pues disminuye notablemente el nivel de proteína anormal.²⁸⁶

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

El sistema de coagulación completo, iniciado por la vía extrínseca o por la vía intrínseca, está perfectamente coordinado para culminar en un brote de actividad de trombina (factor IIA) en el sitio de la lesión vascular. Por sus acciones catalíticas sobre las plaquetas y los factores I, V, VIII y XIII, la trombina causa actividad hemostática en el sitio de la lesión, induciendo cambios plaquetarios y causando el depósito de fibrina con uniones cruzadas

para formar el tapón hemostático. En condiciones normales los efectos nocivos de la coagulación intravascular descontrolada (sobre todo por una acción no controlada de la trombina) están modulados por los efectos dilucionales del flujo sanguíneo, por antitrombinas circulantes, por la remoción de partículas y de factores activados por las células reticuloendoteliales en el hígado, por la antiplasmina, y por factores que regulan la hemostasia: AT-III los sistema de proteína C y proteína S, y el IVFT.

Estos mecanismos, cuidadosamente controlados, pueden ser superados bajo las siguientes circunstancias:

1. Daño tisular masivo, que libera cantidades enormes de materiales tromboplásticos tisulares, causando activación extensa del sistema extrínseco [ver figura 1].
2. Alteración extensa del endotelio vascular, que expone cantidades iimportantes de los procoagulantes intrínsecos a los iniciadores subendoteliales.
3. Estado de choque, asociado con disminución del flujo Sanguíneo y pérdida de los efectos benéficos de la hemodilución.
4. Deterioro de la perfusión o función hepática, que causa una inadecuada remoción hepática de las partículas circulantes y procoagulantes activados.

Existen muchas circunstancias diferentes que pueden causar CID [ver tabla 12] En cada caso, la activación masiva de mecanismos hermostáticos supera a los mecanismos inhibidores [ver figura 9]. Esta fuga de la hemostasia y las respuestas fisiológicas a la misma conducen a la propagación cíclica de esta catástrofe en evolución. La coagulación masiva consume procoagulantes y plaquetas, causando hemorragias. La generación no controlada de trombina ocasiona trombosis en los lechos arteriales y venosos, dando lugar a infartos isquémicos y necrosis que intensifican el daño y activan aún más el sistema hemostático. El daño tisular y los depósitos de fibrina [ver figura 3] producen la liberación y activación de activadores de plasminógeno y la generación de plasmina en cantidades que superan a su inhibidor, la a₂- antiplasmina. La plasmina degrada los factores VIII, V y I y produce productos de degradación de fibrinógeno y fibrina; estas sustancias, así como los productos de fibrina polimerizada en forma incompleta, impiden la función plaquetaria y la polimerización normal de la fibrina [ver figura 1].

Figura 9
Coagulación intravascular diseminada

Tabla 12 Causas de coagulación intravascular diseminada (CID)

Eventos que inician la CID	• Productos tumorales • Lesión por aplastamiento y cirugías extensas, daño intracraneal grave • Productos retenidos de la concepción, ruptura de placenta, embolia de líquido amniótico • Ciertos venenos de serpiente • Reacción hemolítica transfusional (por lo general por incompatibilidad ABO) • Leucemia promielocítica aguda • Quemaduras • Vasculitis (meningococemia o, en ocasiones, septicemia por gram negativos) • Golpe de calor, hipertermia maligna • Oxigenación excesiva por bomba (reparación de aneurisma aórtico) • Eclampsia y preeclampsia • Hemangiomas gigantes (síndrome de Kesbach- Merritt) • Complejos inmunes (épurpura gangrenosa posvaricela?)
Eventos que complican y propagan la CID	• Estado de choque • Activación del sistema del complemento

La liberación de endotoxinas durante la septicemia por gram negativos aumenta la expresión del factor tisular, acelerando con ello la activación procoagulante [ver figura 1] mientras que suprimen la expresión de trombomodulina [ver figura 5]. Estas acciones deterioran la regulación del sistema de proteína C-proteína S, promoviendo aún más la tendencia a la CID.²⁸⁷

También se ha observado CID en pacientes con hemangiomas múltiples o solitarios asociados con trombocitopenia (síndrome de Kassabach-Merrit). En estos tumores se consumen plaquetas y fibrinógeno, parece ser que la fibrinólisis aumenta,²⁸⁸ y esto puede causar hemorragias y muerte. La CID relacionada con estos tumores parece iniciarse por el contacto prolongado de las células endoteliales neoplásicas anormales con la sangre en regiones de estasis vascular.

Ciertas mordeduras de víbora también pueden producir CID; se han identificado varios mecanismos. Por ejemplo, el veneno de la víbora Russel contiene un potente procoagulante que produce desfibrinación casi instantánea. El veneno también contiene una nefrotoxina altamente mortal al igual que hemorraginas que dañan el endotelio vascular y causan alteraciones plaquetarias.²⁸⁹

Las consecuencias de la coagulación intravascular diseminada dependen de su causa y de la rapidez con la que se propague el suceso inicial. Si la activación ocurre lentamente, se produce un exceso de productos activados, predisponiendo a trombosis. La situación clínica consiste en infartos vasculares o en trombosis venosas. A veces se conoce esta entidad como CID compensada o crónica. Si la reacción es brusca y explosiva, el cuadro clínico está

dominado por la coagulación intravascular, 1, 11, V, VIII y XIII (y quizás de factor VII), y la producción por acción de la plasmina de productos de degradación de fibrina, que interfieren aún más con la hemostasia. Las consecuencias clínicas son hemorragias alrededor de los sitios de heridas, líneas intravenosas y catéteres, al igual que hemorragias en tejidos profundos. Las bandas intravasculares de fibrina producen anemia hemolítica microangiopática.

Diagnóstico

El frotis de sangre periférica con eritrocitos microangiopáticos y una cuenta plaquetaria baja, y que disminuye cada vez más a pesar de existir una cantidad adecuada de megacariocitos en la médula ósea, orientan al diagnóstico. Debido a la pérdida de procoagulantes, las pruebas de TPT, TP y P y P son anormales. Como los productos de degradación de la fibrina interfieren con la polimerización de la misma y producen complejos no coagulantes, también se prolonga el tiempo de trombina y de reptilasa. La concentración de productos de degradación de la fibrina está elevada. Las pruebas para valorar el sistema fibrinolítico, como el tiempo de lisis de la euglobulina, muestran aumento de la actividad fibrinolítica y disminución de los niveles de plasminógeno. La medición del plasminógeno, y en menor grado de los niveles de la proteína C, permiten confirmar el diagnóstico por laboratorio de CID.²⁹⁰ También la α_2 -antiplasmina se depleta en los pacientes en quienes existe hiperplasminemia.²⁹¹ La CID puede distinguirse de la fibrinólisis primaria, una enfermedad muy rara, con la prueba del dímero D de la fibrina. Esta prueba detecta los fragmentos de fibrina polimerizados que ocurren en la CID, pero no en la fibrinólisis primaria. Existe otro método experimental que permite diferenciar entre el exceso de polimerización normal de la fibrina, como ocurre en la CID, y la destrucción de fibrina soluble o parcialmente polimerizada mediada por la plasmina [ver figura 1]. La medición de la relación del fibrinopéptido B (FPB), derivado de la polimerización de la fibrina, con el fragmento péptido B_{B1-42}, producto del ataque de la plasmina, ayuda a determinar si el evento principal es CID o fibrinólisis.²⁵

Es sumamente importante la repetición a intervalos regulares de las pruebas de coagulación antes enumeradas, ya que las pruebas repetidas constituyen un indicador cinético que ayuda mucho en el diagnóstico. Por ejemplo, un paciente con vasculitis agresiva o con rechazo agudo de injerto puede tener un nivel alto de fibrinógeno y una cuenta plaquetaria alta debido al componente inflamatorio de la enfermedad principal. Sin embargo, una sola determinación puede mostrar un nivel de fibrinógeno normal y una cuenta plaquetaria normal, así que puede desorientar en este paciente, ya que los valores pudieran ser mucho mayores varias horas antes. La disminución en los niveles de procoagulantes y plaquetas mayor de lo que esperaría con base en su vida media biológica, indica su remoción rápida (y probablemente su consumo acelerado). De manera similar, si los intentos de reponer dichos factores producen resultados substancialmente inferiores a los calculados, es probable que esté ocurriendo un consumo acelerado.

Tratamiento

El tratamiento debe estar dirigido a la enfermedad primaria para de esta forma detener el evento inicial. Este enfoque puede relacionarse con el uso de quimioterapia en enfermos con cáncer, tratamiento de infecciones o vaciamiento uterino cuando las complicaciones del embarazo han iniciado el problema. El apoyo hemodinámico es indispensable. Se debe evitar el uso de inhibidores de plasminógeno y plasmina, como el AEAC o la aprotinina; estos agentes bloquean el sistema fibrinolítico y por ello pueden causar el acumulo continuo de múltiples trombos y provocar infartos vasculares extensos. La infusión de fibrinógeno significa sólo echar leña al fuego, ya

que la plasmina convertirá el fibrinógeno recién añadido en productos de degradación del fibrinógeno, que interferirán aún más con la coagulación. Por lo general son suficientes el apoyo cardiopulmonar y la atención al trastorno primario.

La pregunta decisiva consiste en cuándo usar heparina, que antagoniza en forma directa la trombina por su interacción específica con la antitrombina III.²⁹² El tratamiento con heparina no se justifica con base sólo en pruebas de coagulación anormales. Sin embargo, puede considerarse la heparinización en caso de hemorragia que amenace la vida, hemorragias en heridas, en tejidos profundos o hacia cavidades corporales, y también si se puede realizar una maniobra clínica específica hacia la enfermedad básica con una probabilidad razonable de controlarla en dos a tres días. Debe enfatizarse que con la posible excepción de la CID relacionada con la leucemia promielocítica aguda y otras formas de LMA, no hay evidencias claras para apoyar el uso de la heparina. La práctica del autor consiste en evitar el uso de la heparina. La práctica del autor consiste en evitar el uso de la heparina con excepción de las situaciones específicas señaladas.

No existen estudios clínicos aleatorios en los que pueda basarse la dosis. Se puede iniciar el tratamiento con 500 unidades/hr de heparina, administrada por vía intravenosa por medio de una bomba de infusión continua, con el bolo intravenoso inicial de 500 a 1,000 unidades o sin éste. Después de haber administrado heparina por dos horas, se puede iniciar la reposición de procoagulantes con la protección de este fármaco. Se pueden administrar de 2 a 3 unidades de plasma fresco congelado si el sistema cardiovascular del paciente tolera la carga de volumen. Esta dosis proveerá de 550 a 750 unidades de procoagulantes y cofactor antitrombina III-heparina. También se puede añadir de cuatro a ocho unidades de plaquetas. Hay que evitar el uso de Proplex, un concentrado de factores II, VII, IX y X pues contiene factores activados que aumentan la coagulación intravascular.

Una vez que se inicia el tratamiento con heparina, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de trombina no se pueden interpretar. Es útil realizar pruebas periódicas de productos de degradación de la fibrina (en especial de dímero D), tiempo de reptilasa, medición cuantitativa de fibrinógeno y cuenta de plaquetas con intervalos de seis a 12 horas. Los productos de degradación de fibrina son depurados con más rapidez que la producción de plaquetas o la síntesis de fibrinógeno. Por lo tanto, un resultado favorable suele ir precedido por disminución de los productos de degradación de la fibrina y por un nivel estable de plaquetas y fibrinógeno. El remplazo subsecuente de factores se calcula con base en estos resultados. Si el nivel de fibrinógeno es muy bajo se puede usar crioprecipitado como fuente de reposición de fibrinógeno. Cada bolsa de crioprecipitado proporciona alrededor de 400 mg de fibrinógeno y de 80 a 100 unidades de factor VIII. Si continúan las hemorragias clínicas y los resultados de los exámenes no muestran mejoría, entonces puede aumentarse la infusión continua de heparina a 750-1,000 U/hr. Después de que cesa la hemorragia clínica y se estabiliza el estado del paciente, se reduce poco a poco la dosis de heparina, y se vigilan los resultados de las pruebas hematológicas hasta que pueda suspenderse la heparina.²⁹³

El tratamiento de la CID asociada con hemangiomas solitarios o múltiples plantea problemas específicos. Cuando los hemangiomas están localizados, pueden extirparse; en ocasiones muestran buena respuesta a la radiación local. Los intentos por controlar la CID utilizando heparina, esteroides, aspirina, sulfonpirazona, estrógenos y dipiridamol no han sido satisfactorios.²⁸⁸ Sin embargo, la infusión de crioprecipitado, 10 bolsas diarias durante tres días, junto con 36 g de AEAC al día (el doble de la dosis usual recomendada), produjo respuesta excelente en un caso.²⁸⁸ Se supone que el crioprecipitado restituye la deficiencia de fibrinógeno lo suficiente para permitir que ocurra trombosis local en los hemangiomas; la administración simultánea de AEAC evita entonces la lisis de estos

coágulos. De manera subsecuente, los niveles de procoagulantes y plaquetas mejoran en forma sustancial.²⁸⁸

La clave para el tratamiento satisfactorio de la CID relacionada con la mordedura de ciertas víboras consiste en la indentificación de la víbora y la administración inmediata del antídoto apropiado.

FIBRINOLISIS PRIMARIA

Los casos de fibrinólisis primaria generalizada son raros, y muchas de las publicaciones iniciales de fibrinólisis primaria es probable que representaran fibrinólisis secundaria relacionada con la CID [*ver figura 3 y 9*]. Como se señaló, la fibrinólisis primaria puede distinguirse de la CID utilizando la prueba del dímero D de la fibrina, que detecta los productos de degradación de la fibrina polimerizada que ocurren en la CID. La medición del fragmento B_{B1-42}, un producto específico del ataque de la plasmina sobre los complejos solubles de fibrina,²⁵ puede ofrecer un nuevo método para detectar hiperplasminemia.

El veneno de serpiente puede producir afibrinogenemia por dos mecanismos diferentes. En uno, la destrucción extensa de tejido causada por lipasas y proteasas del veneno desencadena CID, disminuyendo los niveles de fibrinógeno. Otros venenos, v.gr., el de la víbora de cascabel occidental, *Crotalus atrox*, liberan activador de plasminógeno endógeno, induciendo de esta manera fibrinólisis primaria y afibrinogenemia [*ver figura 3*].²⁹⁴

La hematuria posprostatectomía puede constituir un ejemplo verdadero de hemorragia debida a fibrinólisis localizada. En esta entidad la concentración elevada de urocinasa en la orina hace que el plasminógeno sea convertido en plasmina [*ver figura 3*], con la consecuente lisis del coágulo. Si se pueden descartar otras causas de hematuria posoperatoria persistente, la entidad puede tratarse con una dosis de 0.1 g/kg de ácido e-aminocaproico administrado por vía oral o intravenosa. La dosis se repite cada seis horas hasta que se controla la hemorragia.²⁹⁵ También resulta eficaz la instilación local de AEAC por la sonda uretral.

ENFERMEDADES HEPATICAS GRAVES

Los pacientes con enfermedades hepáticas graves pueden presentar hemorragias que pongan en peligro su vida por deterioro extenso de sus mecanismos hemostáticos [*ver tabla 13*]. Además de várices sangrantes, gastritis y úlcera péptica, las hemorragias clínicas incluyen hemorragias en las mucosas y en los tejidos.

Tabla 13 Alteraciones de la coagulación en enfermedades hepáticas graves

Plaquetas

Trombocitopenia

- Defecto de producción inducido por etanol
- Hiperesplenismo
- Consumo de plaquetas de bajo grado
- Defectos en la función plaquetaria

Procoagulantes

- Deficiencia significativa de factores II, VII, V, IX, X y de proteína C
- Consumo de fibrinógeno y plasminógeno
- Aumento en la fibrinolisis

Los pacientes con cirrosis tienen disminución de la cantidad de protrombina y aumento en los niveles de fibrinógeno anormal.²⁷⁸ En forma característica, la supervivencia plaquetaria está disminuida, y el secuestro esplénico de las mismas está aumentado. La mayoría de los pacientes cirróticos tienen función plaquetaria normal, como lo indican el tiempo de sangrado y estudios de agregación plaquetaria normales. Se acorta el tiempo de recambio de fibrinógeno, pero el nivel de fibrinógeno se mantiene por lo general en el límite normal. No aumentan la fibrina ni los productos de degradación de fibrinógeno. En la cirrosis se acorta la vida media del plasminógeno y sus niveles disminuyen.²⁹⁶ Las pruebas más fidedignas de detección para esta enfermedad incluyen el tiempo de protrombina, el tiempo de protrombina y proconvertina (P y P), la cuenta plaquetaria y el tiempo de Sangrado.

La sustitución se logra administrando 1,000 ml de plasma fresco congelado y plaquetas según se requiera. No deben usarse concentrados de complejos de protrombina porque no contienen factor V y tienen productos activados que el hígado dañado no puede retirar en forma eficaz, lo que aumenta el riesgo de CID. Si la hemorragia no es grave puede administrarse vitamina K en dosis de 10 mg/día durante tres días.²⁹⁷

INHIBIDORES CIRCULANTES, (ANTICOAGULANTES)

Además de los anticuerpos circulantes inhibidores que se observan en las hemofilias graves A y B, las hemorragias clínicas ocasionalmente están causadas por inhibidores circulantes de la coagulación que al parecer aparecen de manera espontánea. Un tipo de inhibidor se dirige contra factores específicos tales como el factor VIII.

Debido a que los autoanticuerpos contra el factor VIII:C son los que se han estudiado más, la descripción que sigue a continuación se refiere a este inhibidor inespecífico, pero muchos de estos mismos principios se aplican también a otros inhibidores. Los autoanticuerpos contra el factor VIII:C suelen ser de tipo IgG, sobre todo IgG4, por lo que no fijan complemento. Por lo general están dirigidos contra los sitios epítopes activos del factor VIII:C, y aunque se unan a otros sitios, alteran la función del factor VIII:C al disminuir en forma importante su vida

media biológica y disminuir su concentración.²⁹⁸ Alrededor de la mitad de los pacientes con inhibidor de factor VIII:C clínicamente significativo no tienen trastornos asociados detectables, pero se han identificado muchas alteraciones en el resto. Entre ellas se encuentran trastornos autoinmunes como lupus eritematoso generalizado, padecimientos linfoproliferativos, neoplasias de células malignas, reacciones a medicamentos (v.gr., a penicilina), estados posparto y trastornos de la piel.²⁹⁹

El cuadro clínico de hemorragias mucosas, hematomas y equimosis requiere pruebas de coagulación. Si hay un inhibidor, el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina o tiempo de trombina estarán selectivamente prolongados dependiendo del sitio de acción del inhibidor. La incapacidad de corregir el resultado anormal de la prueba mezclando partes iguales del plasma del paciente y plasma normal es muy sugestiva de la presencia de un inhibidor. Los laboratorios especializados en pruebas de coagulación están equipados para detectar inhibidores, identificar su sustrato y cuantificar su actividad.

Clínicamente la hemorragia puede poner en peligro la vida. Los intentos por sustituir los factores suelen no tener éxito porque el inhibidor inactiva el procoagulante remplazado. Sin embargo, las cantidades masivas de procoagulantes pueden en ocasiones sobrepasar la acción del inhibidor. Puede ser posible extraer el inhibidor por plasmaféresis. Algunos informes sugieren que la administración de azatioprina, en dosis de 100 a 150 mg/día o ciclofosfamida, en dosis de 100 a 150 mg/día, combinados con 60 mg/día de prednisona o sin ésta, puede reducir el nivel del inhibidor.' La combinación de quimioterapia con ciclofosfamida y prednisona ha sido probada en un estudio controlado en el que se administró cada medicamento en una dosis de 2 mg/kg/día durante tres a seis semanas.' El autor empleó con éxito, en un paciente con 900 unidades Bethesda de inhibidor, un programa de tratamiento de 50 a 100 Ulkg de concentrado de factor VIII:C seguidos de 500 rng de ciclofosfamida el día 1 y de 200 mg los días 2 a 5, además de vincristina, en dosis de 2 mg/kg I.V. el día 1 y 100 rng de prednisona los días 1 y 5. El esquema se repitió cada tres a cuatro semanas.³⁰²

En el caso de hemorragia aguda que pone en peligro la vida en el que no existe tiempo suficiente para tratar de disminuir la concentración de inhibidor, puede administrarse factor VIII:C porcino (Hyate:C, Porton Products, Ltd.) porque por lo general los autoanticuerpos tienen una reactividad cruzada muy baja con el factor VIII:C porcino. La dosis inicial es de alrededor de 100 Ulkg de factor VIII:C porcino.³⁰³ La otra alternativa de tratamiento en caso de hemorragia aguda es la administración de CCP, que parece saltarse el bloqueo del inhibidora] proporcionar grandes cantidades de factor X, factor VII y quizá factor VIIIa, aumentando así la hemostasia a través del sistema extrínseco [*ver figuras 1 y 2*] y disminuyendo la dependencia al complejo del factor VIIIa-IXa. Estos CCP, como el Proplex T (Baxter Healthcare), o los CCP activados, como el Autoplex T (Baxter Healthcare) o Feiba VII Immuno (Immuno-U.S.), administrados en dosis de 75 Ulkg, pueden controlar las hemorragias en algunos pacientes; sin embargo, es probable que estas preparaciones contengan virus de hepatitis B y C, y puedan ser trombogénicas.³⁰⁴

De manera sorprendente, las dosis altas de IgG pueden producir beneficio de larga duración en pacientes no hemofílicos con autoanticuerpos contra el factor VIII:C.³⁰⁵ Los pacientes han sido tratados con IgG I.V. en dosis diarias de 0.4 g/kg durante cinco días consecutivos,³⁰⁵ o en dosis diaria de 0.5 g/kg durante ocho días consecutivos.³⁰⁶ La infusión produjo disminución en el nivel de inhibidor y aumento en el factor VIII:C, y esta respuesta parece haberse mantenido. Algunos pacientes con hemofilia que tuvieron el aloanticuerpo inhibidor del factor VIII:C también

respondieron a este tratamiento.³⁰⁷ Tales preparaciones almacenadas de IgG I.V. contienen anticuerpos antiidiotípicos que pueden reaccionar e inactivar los autoanticuerpos contra el factor VIII:C encontrado en el plasma de los pacientes.³⁰⁸

Anticoagulante lúpico

Otro tipo de inhibidor se denomina inhibidor tipo LE G, o anticoagulante lúpico, porque se identificó inicialmente en pacientes con esta enfermedad y su aparición, en dichos pacientes, se correlaciona con un resultado falso positivo de la reacción biológica de Wassermann para la sífilis. El clínico debe estar alerta de la posible presencia de este inhibidor en pacientes sin trastornos hemorrágicos importantes que presentan TPT muy prolongado. En un estudio, el 33 por ciento de los sujetos con este trastorno también tuvieron tiempo de protrombina prolongado y el 25 por ciento tuvieron tiempo de trombina prolongado.³⁰⁹ Al llevar a cabo el estudio combinado utilizando el plasma del paciente y plasma normal se demostrará de inmediato la prolongación de TPT.

Al parecer el anticoagulante lúpico está dirigido contra la cefalina añadida como fuente accesoria del componente fosfolípido del complejo protrombinasa en el tiempo parcial de tromboplastina [*ver figura 1*]. Si las plaquetas lavadas son sustituidas por el fosfolípido agregado, el TPT se normaliza en los pacientes con anticoagulante lúpico.³⁰⁹ Por consiguiente, el anticoagulante lúpico que se encuentra en pacientes con muchos tipos de trastornos además del LEG, es en realidad un fenómeno *in vitro*.

El anticoagulante lúpico es un anticuerpo que muestra heterogeneidad importante, ocurriendo como IgM o IgG policlonal³¹⁰ y en ocasiones como IgM monoclonal.³⁰⁹ A menos que las personas con este inhibidor tengan también otra alteración que afecte el mecanismo hemostático, no tendrán trastorno hemorrágico, y no hay necesidad de limitar el uso de estudios invasivos en tales casos.³¹¹ El tratamiento crónico con clorpromacina puede causar la aparición del anticoagulante lúpico; su ocurrencia se correlaciona con la dosis total y la duración del tratamiento con clorpromacina.³¹² Muchos pacientes con SIDA tienen también anticoagulante lúpico,³¹⁰ que suele aparecer durante las infecciones oportunistas y luego desaparecer con la resolución clínica. Dada la heterogeneidad del anticuerpo anticoagulante lúpico, no es sorprendente que la presencia de este anticuerpo se relacione con diversos cuadros clínicos.^{309,310}

El anticuerpo anticoagulante lúpico y el anticuerpo que se asocia con una prueba serológica falsa positiva para sífilis, la anticardiolipina, están dirigidos contra fosfolípidos. Los anticuerpos denominados anticardiolipina, que en la actualidad se detectan por prueba de ELISA, están dirigidos contra un complejo compuesto por la cardiolipina agregada y una proteína plasmática denominada glucoproteína 1 o apolipoproteína 11; es posible que la glucoproteína 1 tenga un efecto anticoagulante.³¹³ La presencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpo anticardiolipina define el síndrome antifosfolípido, que se caracteriza por trombosis recurrentes en las venas profundas de las extremidades inferiores, trombosis en las venas renales y hepáticas, hipertensión pulmonar, oclusión arterial] cerebral asociada a infartos y episodios de isquemia cerebral transitoria, datos neurológicos que recuerdan la demencia por infartos múltiples, epilepsia y trombocitopenia moderada. Otras manifestaciones del síndrome antifosfolípido incluyen alteraciones dermatológicas como *livedo reticularis*, úlceras en los miembros inferiores y púrpura necrosante y, en mujeres embarazadas, abortos espontáneos y muerte fetal.³¹⁴ Los pacientes con este síndrome que sufren tromboembolias venosas o arteriales requieren de tratamiento anticoagulante.^{315,316} Sin embargo, no se ha establecido cuál es el tratamiento adecuado para las mujeres que presentan abortos

espontáneos y muerte fetal. Se ha notificado que el tratamiento combinado con prednisona, 50 mg/día y ácido acetilsalicílico, 80 mg/día, es eficaz.³¹⁷ Sin embargo, la prednisona indujo una incidencia relativamente alta de preeclampsia y causó también problemas fetales. En la actualidad no existe un esquema terapéutico bien establecido, y se usan por lo menos cuatro regímenes diferentes: (1) ácido acetilsalicílico en dosis de 80 mg/día, (2) heparina subcutánea durante todo el embarazo en una dosis suficiente para prolongar el TPTa uno o una y media veces el valor control, (3) combinación de ácido acetilsalicílico y heparina y (4) adición de dosis bajas de prednisona, por ejemplo, 10 a 20 mg/día, o la combinación de ácido acetilsalicílico y heparina.

HEMATOMAS CRONICOS EXPANSIVOS

En algunos casos se desarrollan hematomas después de cirugía o traumatismos, en ausencia de una anormalidad hemostática. Dichas lesiones pueden seguir expandiéndose debido a su tamaño y propiedades inflamatorias. Es importante reconocer la posibilidad de un hematoma expansivo crónico porque la lesión puede ser extirpada mediante cirugía.³¹⁸

HEMORRAGIA DESPUES DE LA DERIVACION CARDIOPULMONAR

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar presentan con frecuencia episodios trans y posoperatorios de hemorragias graves, en ausencia de consumo de procoagulantes o de sobredosis de heparina.³¹⁹ Parece existir en estos casos un trastorno adquirido de la función plaquetaria, quizá causado por el contacto entre las plaquetas y el aparato oxigenador. Además de la liberación del contenido de los gránulos alfa de las plaquetas, puede ocurrir activación de la fibrinólisis y depleción moderada de los factores procoagulante.²⁹⁷

En estos casos la hemorragia se asocia con tiempo de sangrado prolongado y a menudo responde a las transfusiones de plaquetas. Sin embargo, dichas transfusiones son costosas, consumen tiempo y se asocian con riesgo de transmisión de hepatitis, SIDA y otras infecciones virales.

En un estudio,³²⁰ pacientes sometidos a colocación de injerto de derivación en las arterias coronarias fueron tratados con 0.3 ug/kg de DDAVP en 50 ml, administrados por vía intravenosa durante 15 minutos después de concluir la derivación cardiopulmonar y de que el efecto de la heparina había sido revertido con protamina. La disminución de alrededor del 40 por ciento en la pérdida sanguínea posoperatoria se relacionó con elevación en los niveles del factor de von Willebrand. Es posible que este incremento en la concentración del FvW haya compensado la función plaquetaria defectuosa. Se alcanzó una disminución semejante en la pérdida sanguínea con la administración de DDAVP a pacientes sometidos a cirugía de fusión de la columna vertebral con barras de Harrington.³²¹ Sin embargo, no todos los estudios confirman los beneficios de la DDAVP en estas situaciones clínicas.²⁹⁷ En especial, dos estudios no confirmaron los efectos útiles de la DDAVP en la cirugía cardiovascular.^{322,323}

Estados de hipercoagulabilidad

Muchos casos de trombosis son causados por un evento local, como el daño a la pared vascular (debido a aterosclerosis o vasculitis) o estasis, pero un problema reológico también puede predisponer a trombosis. Por ejemplo, el hematocrito elevado en la policitemia vera puede retardar el flujo sanguíneo, y los eritrocitos rígidos indeformables presentes en hemoglobinopatías, tales como la enfermedad de células falciformes o la enfermedad

por hemoglobina C, pueden inducir trombosis en los pulmones o en la microcirculación. Puede haber trombosis en enfermedades mieloproliferativas crónicas relacionadas con una cuenta de plaquetas muy elevada, y aun así es difícil demostrar una correlación entre los episodios trombóticos y la cuenta plaquetaria, las alteraciones funcionales plaquetarias o el nivel espontáneo de agregación plaquetaria.¹⁹⁵ Entre los problemas que indican la existencia de una alteración hemostática de fondo se encuentran los antecedentes familiares de trombosis o la aparición de trombosis recurrente o en sitios atípicos en personas jóvenes por lo demás sanas [ver Tabla 14].

Tabla 14 Causas del síndrome de hipercoagulabilidad
• Deficiencia de antitrombina III • Alteraciones de la fibrinólisis • Deficiencia de proteína C y S • Administración de medicamentos: anticonceptivos orales, heparina • Disfibrinogenemia • Síndrome de Trousseau • Anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina o síndrome antifosfolípido • Homocistinuria

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

No se ha determinado cuáles el mecanismo por el que el anticoagulante lúpico, el anticuerpo anticardiolipina u otros anticuerpos aún no identificados, causan un estado de hipercoagulabilidad en los individuos con el síndrome de anticuerpos antifosfolípido (ver antes).^{214,324,325}

Los pacientes con anticoagulante lúpico [ver antes, Trastornos hemorrágicos adquiridos, Inhibidores circulantes (anticoagulantes)] tienen un aumento paradójico en la incidencia de trombosis, y la causa de esto no es clara.³²⁶ En un caso, el inhibidor lúpico inhibió la activación de la proteína C a proteína C activada (PCA) mediada por trombina-trombomodulina, estableciendo así un estado de hipercoagulabilidad.³²⁷

Los pacientes con anticoagulante lúpico y que requieren cirugía deben ser manejados con minidosis profilácticas de heparina o programas antitrombóticos parecidos. Los enfermos con el anticoagulante lúpico y que sufren trombosis de las venas profunda: son difíciles de tratar porque el TPT ya está muy prolongado, y en ocasiones el TP también lo está. El anticoagulante lúpico tiene una ligera asociación con disminución en la concentración de protrombina y una asociación más frecuente con trombocitopenia [ver antes, Trastornos adquiridos de la hemostasia, Anticoagulante lúpico]. Pueden usarse esquemas de dosis fijas de heparina en un intento por controlarla trombosis; la warfarina oral se inicia después, y el tiempo de P y P puede ser muy útil para ajustar la dosis.

DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III

La deficiencia de antitrombina III [ver figura 5], que puede ser hereditaria o adquirida, deteriora la inactivación

de los procoagulantes activados, factores Xa y IIa, causando trombosis.⁵³ La ATIII al parecer inactiva a los factores XIIa, XIa, IXa y Xa al formar un complejo estoiquiométrico estable con cada uno de estos factores, siendo el mismo mecanismo por el cual la AT-III inactiva a la trombina. La AT-III está presente en el plasma en cantidades suficientes para inactivar toda la trombina en un volumen de plasma determinado, pero lo hace en forma lenta a menos de que sea activada por el heparán de las membranas celulares o la administración de heparina.³²⁸ El nivel normal de AT-III activada por el heparán presente en forma natural [*ver figura 2*] ejerce un efecto modulador estable en la hemostasia al neutralizar el exceso de factor Xa. Los pacientes con deficiencia hereditaria de AT-III tienen mayor incidencia de trombosis venosa; ³²⁸ rara vez, llegan a ocurrir trombosis arteriales.³²⁹ Un hallazgo típico es la trombosis de la vena mesentérica.

Por lo general hay antecedentes familiares de tromboembolias recurrentes que suelen comenzar en la juventud y a menudo se relacionan con cirugía o traumatismos. El embarazo y el uso de anticonceptivos orales aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia de AT-III.³²⁸ La tendencia a la trombosis aumenta con la edad, de manera que a los 50 años sólo el 10 por ciento de los pacientes afectados están asintomáticos.⁵³ Los individuos con esta deficiencia tienen, de manera sorprendente, reducción leve de la AT-III. Los valores medidos por bioanálisis y por inmunoanálisis varían entre 25 y 60 por ciento de lo normal. En general, el trastorno se diagnostica cuando los médicos, con alto índice de sospecha, solicitan un bioensayo o un inmunoensayo para AT-III.

El estudio de una familia extensa con deficiencia de ATIII indica que la profilaxis con anticoagulantes no está justificada para los portadores asintomáticos de esta deficiencia. Estos portadores deben recibir anticoagulación profiláctica sólo cuando se exponen a situaciones que aumenten el riesgo de trombosis, como la cirugía general abdominal.³³⁰ Sin embargo, una vez que ocurre un evento trombótico, es probable que los pacientes requieran tratamiento de por vida con anticoagulantes cumarínicos por vía oral, que en ocasiones pueden normalizar los niveles de AT-III. Los episodios agudos de trombosis deben tratarse con heparina. Debido a que la deficiencia de AT-III puede volver a la heparina relativamente ineficaz, el médico debe estar alerta ante la posibilidad de resistencia a la heparina, que se manifiesta por prolongación mínima M TPT después de la administración de dosis terapéuticas de este medicamento, es decir, 15 U/kg/hr I.V. después de un bolo inicial de 5,000 U I.V.

Si ocurre resistencia a la heparina deberá administrarse AT-III junto con la heparina, ya sea en forma de concentrados de AT-III o como plasma fresco congelado. En la actualidad existe un concentrado purificado de AT-III. La administración de 1 Ulkg de peso corporal de AT-III suele aumentar la actividad en plasma de esta sustancia en alrededor de dos por ciento, y la vida media de la AT-III es de 60 horas. Esta preparación puede usarse para tratar al paciente con deficiencia de AT-III durante una cirugía o un parto. Un bolo de 20 a 50 Ulkg, dependiendo de la concentración basal, será suficiente para elevar la concentración de AT-III hasta alrededor M 100 por ciento. Después se mide la concentración de AT-III y se repite la infusión cada 24 horas para mantener una concentración de AT-III normal durante cinco a seis días después de un parto, o durante una semana después de cirugía. El embarazo es difícil de manejar en las pacientes con deficiencia de AT-III porque la warfarina, el anticoagulante clave en el tratamiento, atraviesa la placenta y es teratogénico. Parece ser que la combinación de heparina subcutánea, en dosis de 15,000 U cada 12 horas y de AT-III, al comenzar el trabajo de parto y durante todo éste, es eficaz.³³¹ La warfarina sigue siendo el medicamento de elección en el tratamiento crónico de pacientes con deficiencia de AT-III y tromboembolias recurrentes. El danazol, en dosis de 200 mg dos a tres veces al día, aumenta la concentración de AT-III, pero no se ha demostrado que este cambio proteja a los pacientes contra las tromboembolias.

Puede ocurrir deficiencia adquirida de AT-III en pacientes que reciben heparina intravenosa durante más de tres días, en la CID, en la hepatopatía severa, en el síndrome nefrótico y después del tratamiento con asparaginasa.⁵³

DEFICIENCIA DE COFACTOR II DE HEPARINA

La AT-III es responsable de la mayor parte de la actividad de antitrombina del plasma, pero otro inhibidor de la coagulación, llamado cofactor 11 de heparina, interactúa con la heparina para inactivar la trombina. Este cofactor no afecta a otras proteasas de serina (factores IXa, XIa, Xa). Para su activación, el cofactor II de heparina requiere cerca de 10 veces más de heparina que la AT-III, y puede ser activado también por el sulfato de dermatán. Una vez activado forma un complejo estable con la trombina inactivándola.^{332,333}

La deficiencia hereditaria de cofactor 11 causa un estado de hipercoagulabilidad. Los miembros de las familias afectadas tienen aproximadamente la mitad del valor normal de este cofactor y sufren de trombosis venosas y arteriales.^{332,333} La deficiencia adquirida del cofactor II de heparina ocurre en la CID y en la hepatopatía severa, pero no se ha determinado el papel fisiopatológico de la deficiencia en estas situaciones.³³⁴

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C Y PROTEÍNA S

La deficiencia o defecto en la proteína C o proteína S [ver figura 5] causa pérdida de la capacidad para inactivar el exceso de factor VIIIa y factor Va y para mantener una respuesta fibrinolítica apropiada.^{25,54} La proteína C, junto con la proteína S, inactiva al inhibidor del activador de plasminógeno.³³⁵ Los niveles de proteína C están bajos en pacientes con CID y hepatopatía, quizá porque la activación de la hemostasia consume este factor.³³⁶

La deficiencia homocigota de la proteína C causa trombosis mortal en la infancia.³³⁷ Es probable que la deficiencia heterocigota de la proteína C ocurra con una prevalencia de uno en 200 a uno en 300. Los niveles sanguíneos de la proteína C en pacientes con la deficiencia heterocigota se superponen con el límite inferior de los valores normales. Muchos heterocigotos e individuos con valores normales inferiores de proteína C no tienen antecedente de trombosis.³³⁸ Sin embargo, otros heterocigotos muestran tendencia definida a la trombosis venosa aún cuando sus niveles de proteína C se encuentren en límites de 40 a 50 por ciento.³³⁹ La trombosis venosa cerebral parece ser la responsable de los casos de infarto hemorrágico cerebral que ocurren en adultos jóvenes con esta deficiencia.³⁴¹ La necrosis cutánea inducida por warfarina se relaciona con la deficiencia de esta proteína.³⁴²

La warfarina oral es el tratamiento de elección para evitar la trombosis a pesar de que disminuye aún más los niveles de proteína C. Debido a que la vida media de la proteína C es sólo de seis a siete horas,⁵⁴ mucho menor que la de la protrombina, factor X o factor IX [ver tabla 1], un periodo de mayor hipercoagulabilidad sigue al inicio del tratamiento con warfarina en pacientes con deficiencia de proteína C. La necrosis cutánea durante el tratamiento con warfarina sugiere la presencia de deficiencia de proteína C. Debe administrarse heparina junto con la warfarina durante el inicio de la anticoagulación en estos pacientes, y después la heparina puede suspenderse.

La deficiencia de proteína S [ver figura 5] también induce la formación de trombosis venosa, incluyendo trombosis de la vena mesentérica.^{342,355} El embarazo y el uso de anticonceptivos orales disminuyen el nivel de

proteína S, lo que puede explicar algunos de los casos de tromboembolias que ocurren en tales circunstancias.³⁴⁶ La deficiencia de proteína S también ocurre en pacientes con síndrome nefrótico y es parcialmente causada por la pérdida selectiva de la proteína S en la orina. Esta deficiencia puede contribuir a los episodios tromboembólicos observados en estos pacientes.³⁴⁷

En los laboratorios de investigación existen pruebas para medir la proteína C y la proteína S.

ALTERACIONES DE LA FIBRINOLISIS

Se han descrito varios casos de plasminógenos anormales desde el punto de vista estructural en sujetos con tromboembolias recurrentes. Los plasminógenos no fueron funcionales biológicamente [*ver figura 3*], causando al parecer actividad fibrinolítica inadecuada e incremento en la trombosis. También se han descrito pacientes con hipoplasminogenia.³⁴² El diagnóstico de displasminogenemia e hipoplasminogenemia puede establecerse por el hallazgo de actividad de Plasminógeno baja (menos de 50 por ciento de lo normal). Los individuos con displasminogenemia tienen niveles normales de plasminógeno identificable en forma inmunológica.³⁴² Estos pacientes responden al tratamiento con warfarina.²⁷⁴

Una causa adicional de estado hipercoagulable es la deficiencia o acción defectuosa de los activadores de plasminógeno. En tales casos la hemostasia local no es contrarrestada por la fibrinólisis adecuada. La fibrinólisis defectuosa puede ser un factor importante en algunos casos de tromboembolias recurrentes.³⁴⁸ Un estudio que examinó 100 pacientes consecutivos con trombosis venosas profundas y embolia pulmonar, encontró que 11 liberaban niveles muy bajos de t-PA durante la oclusión venosa convencional. En otros²² sujetos la fibrinólisis fue defectuosa porque el t-PA que era liberado en cantidades normales, era inactivado por un exceso de inhibidor de t-PA.³⁴⁸ En la actualidad las pruebas para determinar t-PA y el inhibidor de t-PA están disponibles sólo en laboratorios de investigación, pero los hallazgos de este estudio indican la necesidad de programas destinados a aumentarla liberación local de t-PA o bloquear el exceso local de inhibidores de t-PA.

La alteración adquirida de la actividad fibrinolítica puede ser un factor predictivo de trombosis posoperatorias.³⁴⁹

DISFIBRINOGENEMIA

Un caso de disfrinogenemia congénita se ha relacionado con enfermedad trombótica. Aunque los coágulos formados en los pacientes con este trastorno fueron defectuosos, no pudieron ser removidos porque estaban muy rígidos y resistentes a la lisis mediada por plasmina. Las pruebas de laboratorio convencionales como el tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa deben estar prolongados, pero se requieren pruebas llevadas a cabo en laboratorios de investigación para hacer el diagnóstico. La polimerización incompleta de la fibrina debe causar una prueba positiva para los productos de degradación de la fibrina.³⁵⁰

HOMOCISTINURIA

La homocistinuria es un trastorno hereditario caracterizado por incapacidad para metabolizar en forma normal la homocisteína por una deficiencia en la enzima cistationina b-sintetasa. Debido a este defecto, el nivel plasmático de homocisteína aumenta hasta el punto en el cual interfiere con los enlaces cruzados de la colágena, lo que finalmente causa daño endotelial y subendotelial. La homocisteína inhibe también la expresión de la

trombomodulina y la activación de la proteína C [*ver figura 5*], y ambos efectos provocan hipercoagulabilidad.³⁵¹ El daño vascular causado por las altas concentraciones de homocisteína provocan trombosis venosa: y arteriales, y quizá aterosclerosis acelerada. El diagnóstico debe sospecharse en caso de tromboembolias recurrentes en personas jóvenes, sobre todo cuando el problema se asocia con retraso mental y luxación de] cristalino. La homocistinuria homocigota es poco frecuente, pero el estado heterocigoto que produce hiperhomocistinemia leve puede ocurrir en el uno a dos por ciento de la población general. Se ha demostrado que la hiperhomocistinemia se asocia en forma estrecha con enfermedad cerebrovascular, coronaria y vascular periférica en personas menores de 55 años. Las personas heterocigotas pueden detectarse por medio de una prueba de carga de metionina, en la que se administra L-metionina (110 mg/kg) después de un ayuno de una noche. Se obtienen muestras de sangre cuatro, seis y ocho horas después de la administración de la metionina para medir las concentraciones séricas de la homocisteína no unida a proteínas. Los pacientes con deficiencia parcial de cistationina b-sintetasa tienen concentraciones séricas mucho más altas de homocisteína que los sujetos controles.³⁵² Cuando se identifica a estos pacientes debe tratárseles con piridoxina o betaína en un esfuerzo para evitar mayor daño vascular.

ADMINISTRACION DE FARMACOS

Algunos fármacos tienden a causar trombosis. Los anticonceptivos orales a base de estrógenos parecen aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica.³⁵³ La explicación para esta relación es desconocida, pero las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen niveles disminuidos de AT-III y de proteína S, factor de Hageman elevado (factor XII), y de manera paradójica, aumento de la actividad fibrinolítica.

La trombosis relacionada con la heparina puede ser un evento devastador que ocurre en pacientes que requieren tratamiento anticoagulante y que suele relacionarse con trombocitopenia inducida por heparina (*ver antes*, Cuenta plaquetaria disminuida; Trombocitopenia, Trombocitopenia por heparina).^{256,257}

Los pacientes que están recibiendo ciclosporina después M trasplante renal de donador de cadáver muestran mayor incidencia de tromboembolias venosas.³⁵⁶ La ciclosporina también puede causar una variante del síndrome urémico hemolítico, pero no está claro que las dos alteraciones trombóticas asociadas con el uso de la ciclosporina estén relacionadas.

SINDROME DE TROUSSEAU

Algunos pacientes con cáncer muestran mayor tendencia a desarrollar tromboembolias migratorias recurrentes, a esta asociación se le denomina síndrome de Trousseau. Este síndrome ocurre en alrededor M 20 por ciento de los pacientes con mesoteliomas peritoneales.³⁵⁷ Se considera que el evento fisiopatológico de fondo consiste en una forma subclínica de CID y que los procoagulantes activados en la CID producen aumento en las trombosis.³⁵⁸ Puede ser que el factor tisular liberado por el tumor participe también.^{359, 360} La CID franca en estos, pacientes es poco frecuente,³⁶¹ pero cuando ocurre se necesita tratamiento continuo con heparina para prevenir los episodios recurrentes de trombosis arterial y venosa. Es probable que la warfarina sea ineficaz en esta situación.³⁶² Los exámenes de laboratorio pueden mostrar niveles bajos de fibrinógeno y plaquetas, tiempo de protrombina prolongado y aumento en los niveles de productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina. La clave para el tratamiento consiste en el diagnóstico y tratamiento del tumor oculto, lo que debe permitir el control de la CID. Sin embargo, como la CID subclínica se asocia con trombosis, es razonable instituir tratamiento con heparina

mientras se realiza el tratamiento definitivo del tumor.

El síndrome de Trousseau representa una situación clínica muy difícil y frustrante porque con frecuencia la neoplasia está oculta y no se identifica a pesar de la búsqueda extensa y agresiva. Existe recurrencia de las tromboembolias venosas a pesar del uso de dosis totales y controladas de warfarina, combinadas con aspirina o sulfipirazona. Puede ser útil la administración intravenosa de heparina o por vía subcutánea cada 12 horas.³⁶² Al final, la neoplasia a menudo se manifiesta en forma explosiva y no llega a responder a los tratamientos habituales.

DEFICIENCIA DE FACTOR XII

La deficiencia de factor XII no produce un trastorno hemorrágico, a pesar de que el TPTa se prolonga mucho. Sin embargo, y en forma paradójica, los pacientes homocigotos a la deficiencia pueden tener mayor frecuencia de tromboembolias. Es, posible que el factor XII actúe en la activación de contacto de la fibrinólisis, y que este proceso sea defectuoso en los pacientes con deficiencia de factor XII. El tratamiento de estos pacientes es el de los enfermos con padecimientos tromboembólicos.³⁶³⁻³⁶⁵

Errores quirúrgicos contra enfermedades sistémicas

Una hemorragia grave durante o después de la cirugía representa un problema clínico complicado que requiere diagnóstico rápido e intervención inmediata.

Si el paciente sólo presenta hemorragia en la herida quirúrgica, puede ser difícil decidir si hay un trastorno hemorrágico general o no. Un dato revelador en cuanto a un trastorno general es la existencia de hemorragias en múltiples sitios, particularmente en áreas diferentes a la herida quirúrgica. Las hemorragias que ocurren alrededor de un catéter, en sitios de venopunción y por venodisecciones son muy sugestivas de trastornos hemorrágicos.

Resulta obligado hacer una evaluación rápida de todo el cuadro clínico: ¿padece el paciente alguna enfermedad renal, hepática o maligna?, ¿la cirugía ha requerido de bomba extracorpórea, de la inducción de hipotermia o el paciente ha estado en estado de choque o hipertérmico?, ¿cuántas unidades de sangre y de productos de la sangre se han administrado y durante cuánto tiempo?, ¿se practicaron exámenes iniciales de procoagulantes como referencia antes de la cirugía?, ¿se dispone M plasma congelado del paciente?

La resolución rápida requiere inevitablemente de pruebas de coagulación realizadas en forma cuidadosa, que incluyen tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina por el método de un paso de Quick, tiempo de trombina, ensayo para fibrinógeno, medición de productos de degradación de fibrinógeno y fibrina, prueba de dímero de fibrina D, cuenta de plaquetas, un frotis de sangre bien teñido para evaluar la morfología plaquetaria y tiempo de sangrado (de preferencia por el método de Ivy modificado). Esta batería de exámenes debe realizarse de inmediato. Se pueden obtener estudios más especializados si existe evidencia de un trastorno específico.

CAUSAS FRECUENTES DE HEMORRAGIA POSOPERATORIA

Causas relacionadas con las plaquetas

Lavado de plaquetas Siempre que un paciente pequeño o de tamaño promedio ha sido transfundido rápidamente con 8 o más unidades de sangre existe el riesgo de que ocurra hemorragia trombocitopénica por lavado de plaquetas, [ver antes, Lavado de plaquetas y alteraciones del lecho vascular].

Formas inmunológicas de trombocitopenia aguda (púrpura postransfusional) En algunos casos ocurre trombocitopenia aguda devastadora después de transfusiones de sangre total o de componentes sanguíneos que contienen plaquetas. En ciertos casos se ha mostrado que el receptor desarrolla una respuesta con anticuerpos contra un antígeno denominado antígeno Zw^a, (antes llamado PIaI) en las plaquetas del donador.³⁶⁶ Las plaquetas del propio paciente también resultan afectadas, aunque carezcan del antígeno Zw^a, lo que ocasiona púrpura trombocitopénica inmunológica aguda. El mecanismo de esta reacción no se ha esclarecido.

La administración de esteroides en las dosis usuales, la esplenectomía y la transfusión plaquetaria no suelen ser eficaces. Se ha propuesto el tratamiento con esteroides, desde dosis convencionales, hasta 2 g de metilprednisolona al día durante tres días.³⁶⁸ También se ha utilizado la plasmaféresis en un intento por extraer los anticuerpos.³⁶⁸ Sin embargo, el tratamiento de elección en la actualidad consiste en la infusión de IgG por vía intravenosa, en dosis de 0.4 a 0.8 g/kg durante un periodo de 60 minutos, seguido de la administración de cerca de 10 a 12 unidades de plaquetas de donadores al azar. Sin tratamiento médico, el recuento plaquetario vuelve a los valores normales en un periodo aproximado de dos semanas.

Trastornos de la función plaquetaria Si en la cirugía se ha utilizado algún procedimiento de derivación extracorpórea prolongada o si la sangre del paciente ha estado en contacto estrecho con cualquier tipo de prótesis, pueden ocurrir hemorragias en el posoperatorio como resultado de un trastorno cualitativo de las plaquetas.

Las plaquetas que han tenido contacto con superficies extrañas pueden haber sufrido una liberación parcial y por tanto, haber liberado cantidades importantes de su material granular. Aunque aún pueden agregarse, la capacidad de éstas para desarrollar la reacción de liberación estará alterada. Esta disfunción plaquetaria se caracteriza por una prolongación del tiempo de sangrado, el hallazgo de plaquetas degranuladas en un frotis bien teñido y una cuenta plaquetaria relativamente normal. Algunas enfermedades como las nefropatías agudas o crónicas y en algunos casos, los trastornos hepáticos agudos, también pueden causar trastornos funcionales en las plaquetas.

Las plaquetas disfuncionales no desarrollarán la reacción de liberación; sin embargo, si hay materiales agregantes apropiados, las plaquetas dañadas pueden agregarse y contribuir a la formación de un tapón hemostático. Por lo tanto, es necesario añadir una cantidad mínima de plaquetas normales, que se puedan adherir y producir la reacción de liberación. La transfusión de alrededor de 4 o 6 unidades de plaquetas debe elevar la cuenta plaquetaria de 30,000 a 40,000/mm³ y debe controlar la hemorragia. Si el paciente tiene un trastorno de función plaquetaria relacionado con uremia aguda, puede ser necesaria una hemodiálisis rápida para controlar la hemorragia (ver antes, Trastornos de la función plaquetaria, Uremia).

Causas de hemorragia transoperatoria relacionadas con defectos de los procoagulantes

Heparina Con frecuencia se utiliza heparina durante los procedimientos quirúrgicos de derivación; también se emplea para mantener permeables las líneas endovenosas. En general la heparina se neutraliza después de un procedimiento quirúrgico por medio de la infusión de protamina. Como la heparina es inactivada por las enzimas hepáticas y excretada por los riñones, el daño a cualquiera de estos órganos aumentará la duración de la actividad de la heparina. La prolongación del TPT, TP y TT junto con un tiempo de sangrado y de reptilasa normal y una cuenta plaquetaria normal sugieren el diagnóstico de hemorragia por anticoagulación inadvertida con heparina.

La administración intravenosa de protamina en una dosis de 50 mg cada 1 a 2 horas debe corregir el TT y TPT a lo normal y detener la hemorragia.

Coagulación intravascular diseminada La CID es una secuencia catastrófica de la coagulación, por lo general secundaria a traumatismos extensos, estado de choque o intervenciones quirúrgicas. [*ver antes*, Trastornos hemorrágicos adquiridos, Coagulación intravascular diseminada].

Deterioro del funcionamiento hepático El hígado es el sitio de síntesis de todos los procoagulantes con excepción del vFW. Las células reticuloendoteliales del hígado retiran las partículas y otros materiales trombotéticos que pueden circular en pacientes que sufran choque o traumatismos. Las enfermedades hepáticas graves suelen relacionarse con deficiencia de procoagulantes y cierto grado de CID.

Como existe deficiencia de múltiples factores, el principal diagnóstico diferencial es entre deficiencia de procoagulantes por enfermedad hepática y CID. La situación se complica más por el hecho de que la enfermedad hepática severa produce por lo común cierto grado de CID, que puede tener una importancia clínica variable. El hallazgo de un TT normal es útil porque excluye tanto el efecto de heparina como la acción de los productos de degradación de fibrina-fibrinógeno que se producen en la CID. Una determinación normal de fibrinógeno es otro criterio en contra del diagnóstico de CID, y una cuenta plaquetaria normal es rara en la coagulación intravascular diseminada. Se debe usar plasma fresco congelado para sustituir los procoagulantes.

Hemofilia y enfermedad de von Willebrand no diagnosticadas Durante la cirugía, la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand pueden causar hemorragias. La hemorragia generalmente es severa, pero se limita al sitio de la herida.

Si el paciente tiene hemofilia leve o moderada y ha recibido múltiples transfusiones de sangre y productos sanguíneos, puede no sangrar en el posoperatorio inmediato, pero sí dos o tres días después del procedimiento quirúrgico, cuando los niveles de los procoagulantes, que se habían elevado en forma transitoria con las transfusiones hayan disminuido [*ver antes*, Trastornos hereditarios de la coagulación, Hemofilia A.].

Puede ser difícil diagnosticar la enfermedad de von Willebrand durante el periodo posoperatorio. Si el paciente recibió plasma, las pruebas de TPT y factor VIII pueden ser normales, y el tiempo desangrado puede o no estar prolongado. En estos casos la prueba de ristocetina es útil. En la deficiencia de factor VII clásica, el paciente debe recibir infusiones de crioprecipitado o concentrado de factor VIII [*ver antes*, Trastornos hereditarios de la coagulación, principios del tratamiento sustitutivo]. El tratamiento de la enfermedad de von Willebrand puede ser más difícil que el de la hemofilia.

Fibrinólisis primaria

En algunos casos se debe considerar la fibrinólisis primaria en el diagnóstico diferencial de la coagulación intravascular diseminada, en particular en el paciente que se ha sometido a cirugía por cáncer prostático y que ahora muestra evidencia de lisis del coágulo. [ver figura 3]. La fibrinólisis suele ocurrir como respuesta al estímulo de la CID. Sin embargo, la fibrinólisis primaria puede ocurrir en la leucemia promielocítica aguda y en otras circunstancias en las que la acción del t-PA está aumentada o sin oposición. La prueba del dímero de la fibrina es útil para distinguir la CID de la fibrinólisis primaria. Debido a que el fragmento dímero D es producido sólo a partir de fibrina polimerizada por completo, su presencia indica CID. El AFAC debe emplearse con cuidado en el tratamiento de la fibrinólisis en caso de cirugía urológica y genital [ver antes, Trastornos hemorrágicos adquiridos, Fibrinólisis primaria]. También existen informes anecdóticos de efectos benéficos con el ácido e-aminocaproico en el tratamiento de la hemorragia posoperatoria en niños con cardiopatías congénitas y datos de fibrinólisis.

Alteraciones falsas en los resultados de las pruebas de procoagulantes

Algunas veces los resultados de las pruebas de coagulación, particularmente el TPT y el TT, están muy prolongados en el posoperatorio. El examen del paciente puede mostrar o no hemorragias importantes. En este momento, debe investigarse el método usado para recolectar la muestra de sangre.²⁶⁷ Los pacientes con hemorragia posoperatoria significativa pueden estar en choque y a menudo tienen catéteres intravenosos. La muestra para el examen puede haber sido obtenida de un catéter intravenoso que se mantiene permeable con concentraciones bajas de heparina. Es más, la sangre puede haber sido diluida con soluciones salinas, soluciones de glucosa, o ambas. La muestra de sangre puede haberse coagulado durante la extracción. Un tiempo de trombina prolongado que se puede corregir con la adición de protrombina, es evidencia de contaminación con heparina. Las soluciones glucosadas mezcladas con sangre causan deformaciones de los eritrocitos en los frotis de sangre. Estos problemas pueden evitarse obteniendo muestras sanguíneas directamente de una vena.³⁶⁹

Las pruebas son costosas y pueden fallar, y casi siempre surge la duda de utilizar o no pruebas de coagulación de escrutinio antes de la cirugía.³⁷⁰ La importancia de los antecedentes se pone de manifiesto por estudios que demuestran que el TPT no puede utilizarse como prueba general de escrutinio para predecir cuales pacientes sufrirán hemorragias; sin embargo, el TPT sí tiene valor predictivo cuando se utiliza en pacientes que son seleccionados por historia clínica como sujetos con alto riesgo de sangrado.³⁷¹ En estos casos, se recomienda el siguiente procedimiento preoperatorio:

1. Preguntar específicamente si hay antecedente de hemorragia en la familia o si el paciente alguna vez ha sangrado en forma excesiva durante cirugías o extracciones dentales.
2. Solicitar una serie de pruebas que incluyan tiempo de sangrado, cuenta plaquetaria, examen de plaquetas en un frotis de sangre periférica, TPT, TP y el cálculo de la concentración de fibrinógeno.
3. Congelar un tubo de plasma y guardarlo durante 24 horas después de la cirugía. De esta manera, si el paciente sangra, se pueden examinar muestras preoperatorias al igual que posoperatorias. Este método facilita en gran medida el descubrimiento de hemofilia y enfermedad de von Willebrand previamente no diagnosticadas.

Reconocimientos

Figura I Janet Betries. Adaptada de "The Pathophysiology of the Prethrombotic State in Humans: Insights Gained from Studies Using Markers of Hemostatic System Activation," por K.A. Bauer y R.D. Rosenberg, en *Blood* 70:343, 1987. Utilizado con autorización.

Figuras 2, 4 y 7 Dana Bums.

Figuras 3, 5, 6 y 9 Janet Betries.

Tabla I Adaptada de "The Molecular Basis of Blood Coagulation," por B. Furie y B.C. Furie, en *Cell* 53:505. 1998. Utilizado con autorización. Tabla 5 Adaptada de "Medical Progress: The Clinical Importance of Acquired Abnormalities of Platelet Function," por J.N. George y S. Shattil, en *The New England Journal of Medicine* 324: 31, 1991.

Utilizado con autorización.

Tabla 8 Adaptada de "Von Willebrand Factor: Clinical Feature of Inherited and Acquired Disorders," por A.L Bloom, en *Mayo Clinic Proceedings* 66: 746, 1991. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Roth GJ: Developing relationships: arterial platelet adhesion, glycoprotein Ib, and leucine-rich glycoproteins. *Blood* 77:5,1991
2. Furie B, Furie BC: The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 53:505,1988
3. Yang Z, stulz P, von Segesser L, et al: Different interactions of platelets with arterial and venous coronary bypass vessels. *Lancet* 337:939,1991
4. Turitto VT, Weiss HJ, Baumgartner HR: Decreased platelet adhesion on vessel segments in von Willebrand's disease: a defect in initial platelet attachment: *J Lab Clin Med* 102:551,1983
5. Larsen E, Alessandro C, Gilbert GE, et al: PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 59:305, 1989

6. Endothelins (editorial). Lancet 337:79,1991
7. Lerman A, Hildebrand FL Jr, Margulies KB, et al: Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide. Mayo Clin Proc 65:1441,1990
8. The endothelium-modulator of vascular smooth-muscle tone. N Engl J Med 319:512,1988
9. Ignarro LI, Ross G, Tillisch J: Pharmacology of endothelium-derived nitric oxide and nitrovasodilators. West J Med 154:51,1991
10. Bennett Js: Mechanisms of platelet adhesion and aggregation: an update. Hosp Pract 27(4):124,1992
11. Wu KK: Endothelial cells in hemostasis, thrombosis, and inflammation. Hosp Pract 27(4):145,1992
12. Rapaport SI: Regulation of the tissue factor pathway. Progress in Vascular Biology, Hemostasis, and Thrombosis. Ruggeri ZM, Fulcher CA, Ware J, Eds. New York Academy of Sciences, New York, 1991, p 51
13. Mann KG, Bovill EG, Krishnaswamy S, et al: surface-dependent reactions in the propagation phase of blood coagulation. Progress in Vascular Biology, Hemostasis, and Thrombosis. Ruggeri ZM, Fulcher CA, Ware J, Eds. New York Academy of Sciences, New York, 1991, p 63
14. Gailani D, Broze GJ Jr: Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. science 253:909,1991
15. Roberts HR, Lozier JN: New perspectives on the coagulation cascade. Hosp Pract 27(1):97,1992
16. Flier Js, Underhill LH: Molecular and cellular biology of blood coagulation. N Engl J Med 326:800, 1992
17. Collen D, Lijnen HR: Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. Blood 78:3114,1991
18. Mosesson MW: Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis. J Lab Clin Med 116:8,1990

19. Nachman RL, Hajjar KA: Endothelial cell fibrinolytic assembly. Progress in Vascular Biology , Hemostasis, and Thrombosis. Ruggeri ZM, Fulcher CA, Ware J, Eds. New York Academy of sciences, New York, 1991, p 240
20. Weiss HJ, Hawiger J, Ruggeri ZM, et al: Fibrinogen-independent platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium mediated by glycoprotein IIB-IIIa complex at high shear rate. J Clin Invest 83:288,1989
21. Ikeda Y, Handa M, Kawano K, et al: The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. J Clin Invest 87:1234,1991
22. Leung LLK, Nachman RL: Complex formation of platelet thrombospondin with fibrinogen. J Clin Invest 70:542,1982
23. Furie B, Furie BC: Molecular basis of gamma-carboxylation: role of propeptide in the vitamin K-dependent proteins. Ann NY Acad Sci 614:1,1991
24. Repke D, Gemmell CH, Gaha A, et al: Hemophilia as a defect of the tissue factor pathway of blood coagulation: effect of factors VIII and IX on factor X activation in a continuous-flow reactor. Proc Natl Acad Sci USA 87:7623,1990
25. Rosenberg RD, Bauer KA: New insights into hypercoagulable states. Hosp Pract 21(3):131,1986
26. Adams GA: Building bridges in molecular rheology: the role of the microenvironment in platelet thrombogenesis. J Lab Clin Med 7:613, 1990
27. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathways. Science 235:1348,1987
28. Fulcher CA, Gardiner JE, Griffin JH, et al: Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. Blood 63:486,1984
29. Esmon CT , Johnson AE, Esmon NL, et al: Initiation of the protein C pathway. Ann NY Acad Sci USA 614:30,1991
30. Walker FJ, Fay PJ: Regulation of blood coagulation by the protein C system. FASEB J 6:2561, 1991

31. Rapaport SI: Inhibition of factor VIIa/tissue factor-induced blood coagulation: with particular emphasis upon a factor Xa-dependent inhibitory mechanism. *Blood* 73:359,1989
32. Novotny WF, Palmier M, Wun TC, et al: Purification and properties of heparin-releasable lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Blood* 78:394,1991
33. Sandset PM, Wam-Cramer BJ, Rao LVM, et al: Depletion of extrinsic pathway inhibitor (EPI) sensitizes rabbits to disseminated intravascular coagulation induced with tissue factor: evidence supporting a physiologic role for EPI as a natural anticoagulant. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:708,1991
34. Becker RL: Seminars in thrombosis, thrombolysis, and vascular biology: IV. Fibrinolysis. *Cardiology* 79:188,1991
35. Vassalli J-D, Sappino A-P, Belin D: The plasminogen activator /plasmin system. *J Clin Invest* 88:1067,1991
36. Sawdey MS, Loskutoff DJ: Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo: tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-IX, and transforming growth factor-J3. *J Clin Invest* 88:1346,1991
37. Scanu AM, Lawn RM, Berg K: Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 115:209,1991
38. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, et al: Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells: a potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 266:2459,1991
39. Nachman RL: Thrombosis and atherogenesis: molecular connections. *Blood* 79:1897,1992
40. Levin J: An overview of megakaryocytopoiesis. *Molecular Biology and Differentiation of Megakaryocytes*. Wiley-Liss, Inc, New York, 1990,p1
41. Levin J, Vainchenker W: Regulation of megakaryocytopoiesis. *Molecular Biology and Differentiation of Megakaryocytes*. Wiley-Liss, Inc, New York, 1990, p 217

42. Hoffman R, Straneva J, Hudson N, et al: Regulation of human megakaryocytopoiesis by interacting cytokines. *Molecular Biology and Differentiation of Megakaryocytes*. Wiley-Liss, Inc, New York, 1990, p 199
43. Han ZC, Bellucci S, Wan HY, et al: New insights into the regulation of megakaryocytopoiesis by haematopoietic and fibroblastic growth factors and transforming growth factors and transforming growth factor beta-1. *Br J Haematol* 81:1, 1992
44. Haller CJ, Radley JM: Time-lapse cinernicrography and scanning electron microscopy of platelet formation by megakaryocytes. *Blood Cells* 9:407,1983
45. Tong M, Seth P, Penington DG: Proplatelets and stress platelets. *Blood* 69:522,1987
46. Hill-Zobel RL, McCandless B,Kang SA, et al: Organ distribution and fate of human platelets: studies of asplenic and splenomegalic patients. *Am J Hematol* 23:231, 1986
47. HirshJ: Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 324:1865,1991
48. FunkC,GmürJ, Herold R,et al: Reptilase-R-anew reagentin blood coagulation. *Br J Haematol* 21:43, 1971
49. Nossel HL: Radioimmunoassay of fibrinopeptides in relation to intravascular coagulation and thrombosis. *N Engl J Med* 295:428,1976
50. The bleeding time (editorial). *Lancet* 337:1447,1991
51. Weiss H: Platelet physiology and abnormnalities of platelet function (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 293:531, 580, 1975
52. Kroll MH, Harris TS, Moake JL, et al: von Willebrand factor binding to platelet Gp1b initiates signals for platelet activation. *J Clin Invest* 88:1568,1991
53. Familial antithrombin III deficiency (editorial). *Lancet* 1:1021,1983
54. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 314:1298,1986

55. Eldor A, Avitzour M, Or R, et al: Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 285:397,1982
56. Gewirtz AM, Hoffman R: Transitory hypomegakaryocytic thrombocytopenia: etiological association with ethanol abuse and complications regarding regulation of human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 62:333, 1986
57. Straus DJ: Hematologic aspects of alcoholism. *Semin Hematol* 10:183,1973
58. Miescher PA: Drug-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 10:311,1973
59. De Gruchy GC: Drug-Induced Blood Disorders. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975
60. Levine RF, Spivak JL, Meagher RC, et al: Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 62:345, 1986
61. Tomer A, Hanson S, Harker LA, et al: Autologous platelet kinetics in patients with severe thrombocytopenia: discrimination between disorders of production and destruction. *J Lab Clin Med* 118:546,1991
62. Dixon R, Rosse W, Ebbert L: Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation of serum and platelet-bound antibody with clinical response. *N Engl J Med* 292:230,1975
63. Kelton JG: Advances in the diagnosis and management of ITP. *Hosp Pract* 20(6):95,1985
64. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, et al: Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 80:33,1987
65. McMillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 304:1135,1981
66. Yu J-R, Lennette ET, Karpatkin S: Anti-F(ab')₂ antibodies in thrombocytopenic patients at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 77:1756,1986

67. Karpatkin S, Nardi M: Autoimmune anti-HIV-1gp120 antibody with antiidiotypic-like activity in sera and immune complexes of HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *J Clin Invest* 89:356, 1992
68. Kelton JG, Bibbons S: Autoimmune platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 8:83,1982
69. Kernoff LM, Blake KCH, Shackleton D: Influence of the amount of platelet-bound IgG on platelet survival and site of sequestration in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 55:730,1980
70. El Saghir NS, Geltman RL: Treatment of acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Med* 81:139,1986
71. Hoffman R, Zaknoen S, Yang HH, et al: An antibody cytotoxic to megakaryocyte progenitor cells in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 312:1170,1985
72. Laster AJ, Conley CL, Keckler TS, et al: Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to ITP. *N Engl J Med* 307:1495,1982
73. Harker LA: Hemostasis Manual, 2nd ed. FA Davis Co, Philadelphia, 1974
74. Stuart MJ, Kelton JG, Allen JB: Abnormal platelet function and arachidonate metabolism in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 5:326,1981
75. Walsh C, Krigel R, Lennette E, et al: Thrombocytopenia in homosexual patients. *Ann Intern Med* 103:542, 1985
76. Savona S, Nardi MA, Lennette ET, et al: Thrombocytopenic purpura in narcotics addicts. *Ann Intern Med* 102:737,1985
77. Adrouny A, Sandler RM, Carmel R: Variable presentation of thrombocytopenia in Graves' disease. *Arch Intern Med* 142:1460,1982
78. Hymes K, Blaum M, Lackner H, et al: Easy bruising, thrombocytopenia, and elevated platelet immunoglobulin G in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 94:27,1981

79. Harrington WJ: Are platelet-antibody tests worthwhile? (editorial). *N Engl J Med* 316:211,1987
80. Court Ws, Bozeman JM, soong S, et al: Platelet surface-bound IgG in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia. *Blood* 69:278, 1987
81. George JN: Platelet immunoglobulin G: its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of a-granule proteins. *Blood* 76:859,1990
82. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al: High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 77:31,1991
83. Coon WW: Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *surg Gynecol Obstet* 164:225,1987
84. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (editorial). *Br Med J* 282:1497,1981
85. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, et al: slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 100:192,1984
86. schreiber AD, Chien P, T omaski A, et al: Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 316:503,1987
87. Kelton JG: Vaccination-associated relapse of immune thrombocytopenia. *JAMA* 245:369, 1981
88. Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, et al: Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med* 80:1051,1986
89. Berchtold P, McMillan R: Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 74:2309,1989
90. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U: Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 306:1254,1982

91. Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, et al: High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1:84,1983
92. Schaison G, Clauvel JP, Tobelem G, et al: High dose intra veinous immunoglobulin for thrombocytopenic purpura (abstr). *Blood* 60(suppl1):190a,1982
93. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, et al: Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med* 104:808,1988
94. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW: One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 21:291,1981
95. Picozzi VJ, Roeske WR, Creger WP: Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 69:690,1980
96. Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, et al: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 308:1396,1983
97. Ahn YS, Mylvaganam R, Garcia RO, et al: Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 107:177,1987
98. Kelsey PR, schofield KP, Geary CG: Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine. *Br J Haematol* 60:197,1985
99. Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Br J Haematol* 79:143, 1991
100. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, et al: Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 77:1884,1992
101. Anti-D for the treatment of splenectomized patients with immune thrombocytopenic purpura (letter). *Blood* 78:2786,1991

102. Gringeri A, Cattaneo M, Santagostino E, et al: Intramuscular anti-D immunoglobulins for home treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 80:337 , 1992
103. Calverley DC, Jones GW, Kelton JG: splenic radiation for corticoste-roid-resistant immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 116:977,1992
104. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al: Adult idiopathic thrombocytopenic purpura: clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 69:430,1980
105. Oksenhendler E, Bierling P, Farcet J-P, et al: Response to therapy in 37 patients with HIV-related thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 66:491,1987
106. Perkocha LA, Rodgers GM: Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. *Am J Hematol* 29:94, 1988
107. Oksenhendler E, Bierling P, Ferchal F, et al: Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 110:365,1989
108. Durand JM, Lefèvre P, Hovette P, et al: Dapsone for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 90:675,1991
109. O'Reilly RA, Taber B-Z: Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy: six new cases. *Obstet Gynecol* 51:590, 1978
110. Cines DB, Dusak B, Tomaski A, et al: Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy .*N Engl J Med* 306:836, 1982
111. Karpatkin M, Porges RF, Karpatkin S: Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia: effect of steroid administration on the mother. *N Engl J Med* 305:936, 1981
112. Scott JR, Cruikshank DP, Kochenour NK, et al: Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 136:495, 1980

113. Burrows RF, Kelton JG: Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 162:731, 1990
114. Burrows RF, Kelton JG: Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 305:936, 1981
115. Burrows R.F, Kelton JG: Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 163:1147,1990
116. Kaden BR, Rosse WF, Hauch TW: Immune thrombocytopenia in lymphoproliferative diseases. *Blood* 53:545, 1979
117. Gamick MB, Griffin JD: Idiopathic thrombocytopenia in association with extragonadal germ cell cancer. *Ann Intern Med* 98:926,1983
118. Schwartz KA, Slichter SJ, Harker LA: Immune-mediated platelet destruction and thrombocytopenia in patients with solid tumours.*Br J Haematol* 51:17, 1982
119. Mueller-Eckhardt C: Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 64:419,1986
120. Slichter SJ: Post-transfusion purpura: response to steroids and association with red blood cell and lymphocytotoxic antibodies. *Br J Haematol* 50:599,1982
121. Garty M,Ilfeld D, Kelton JG: Correlation of a quinidine-induced platelet-specific antibody with development of thrombocytopenia. *Am J Med* 79:253,1985
122. Smith ME, Reid DM, Jones CE, et al: Binding of quinine- and quinidine-dependent drug antibodies to platelets is mediated by the Fab domain of the immunoglobulin G and is not Fc dependent. *J Clin Invest* 79:912, 1987
123. Christie DJ, Mullen PC, Aster RH: Fab-mediated binding of drugdependent antibodies to platelets in quinidine- and quinine-in-duced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 75:310,1985
124. Visentin GP, Newman PJ, Aster RH: Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins lib and IIIa. *Blood* 77:2668, 1991

125. King DJ, Kelton JG: Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 100:535, 1984
126. Chong BH, Castaldi PA: Heparin-induced thrombocytopenia: further studies of the effects of heparin-dependent antibodies on platelets. *Br J Haematol* 64:347, 1986
127. Laster JL, Nichols WK, silver D: Thrombocytopenia associated with heparin-coated catheters in patients with heparin-associated antiplatelet antibodies. *Arch Intern Med* 149:2285,1989
128. Anderson GP: Insights into heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 80:504, 1992
129. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S: Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 316:581,1987
130. Frame JN, Mulvey KP, Phares JC, et al: Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 111:946,1989
131. Demers C,Ginsberg Js, Brill-EdwardsP ,et al: Rapid anticoagulation using ancrod for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 78:2194,1991
132. Chong BH, Ismail F, Cade J, et al: Heparin-induced thrombocytopenia: studies with a new low molecular weight heparinoid, Org 10172. *Blood* 73:1592, 1989
133. Hirsh J, Levine MN: Low molecular weight heparin. *Blood* 79:1,1992
134. Coblyn JS, Weinblatt M, Holdsworth D, et al: Gold-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 95:178,1981
135. Burday MJ, Martin SE: Cocaine-associated thrombocytopenia. *Am J Med* 91:656,1992
136. Ridolfi RL, Bell WR: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 casesand review of the 1literature. *Medicine (Baltimore)* 60:413,1981

137. Crain SM, Choudhury AM: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a reappraisal. JAMA 246:1243,1981
138. Brain MC, Neame PB: Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. Semin Thromb Hemost 8:186,1982
139. Berkowitz LR, Dalldorf FG, Blatt PM: Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathology review. JAMA 241:1709,1979
140. Goodman A, Ramos R, Petrelli. M, et al: Gingival biopsy in thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 89:501, 1978
141. Nissenson AR, Krumlovsky FA, del Greco F: Postpartum hemolytic uremic syndrome: late recovery after prolonged maintenance dialysis. JAMA 242:173,1979
142. Ponticelli C, Rivolta E, Imbasciati E, et al: Hemolytic uremic syndrome in adults. Arch Intern Med 140:353,1980
143. Riggs SA, Wray NP, Waddell CC, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Legionnaires' disease. Arch Intern Med 142:2275,1982
144. Cantrell JE Jr, Phillips TM, Smith FP, et al: Immune complex analysis and plasmapheresis in cancer related thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)/hemolytic uremic syndrome (HUS) syndrome (abstr). Blood 60(suppl 1):185a, 1982
145. Lyman NW, Michaelson R, Viscuso RL, et al: Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome: successful treatment with corticosteroids and intense plasma exchange. Arch Intern Med 143:1617;1983
146. TTP-desperation, empiricism, progress. N Engl J Med 325:426.1991
147. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ, et al: Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. Blood :1837,1991
148. Page Y, Tardy B, Zeni F, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. Lancet 337:774,1991

149. Bums ER, Zucker-Franklin D: Pathologic effects of plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura on platelets and cultured vascular endothelial cells. *Blood* 60:1030, 1982
150. Marcus AJ: Moschcowitz revisited (editorial). *N Engl J Med* 307:1447,1982!
151. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al: Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432,1982
152. Kelton JG, Moore JC, Murphy WG: studies investigating platelet aggregation and release initiated by sera from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 69:924, 1987
153. Kwaan HC: Thrombotic thrombocytopenic purpura (editorial). *JAMA* 247:3119,1982
154. Cocchetto DM, Cook L, Cato AE, et al: Rationale and proposal for use of prostacyclin in thrombotic thrombocytopenic purpura therapy. *Semin Thromb Hemost* 7:43,1981
155. Lee SH, Wainscoat JS, Zeitlin H, et al: Prostacyclin and thromboxane A2 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br Med J* 283:1351,1981
156. Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR, et al: Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. *Semin Thromb Hemost* 7:1,1981 .
157. Rock GA, Shumack KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 325:393,1991
158. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome:clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325:398,1991
159. Gutterman LA, Stevenson TD: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. *JAMA* 247:1433,1982

160. Gutterman LA, Meek LE, Stevenson m: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TfP) and hemolytic-uremic syndrome (HUS) with vinca alkaloids (abstr). Blood 60(suppl1):186a, 1982
161. Byrnes JJ: Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Thromb Hemost 7:9, 1981
162. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC-Y, et al: Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA 246:1931,1981
163. Taft EG, Baldwin ST: Plasma exchange transfusion. Semin Thromb Hemost 7:15,1981
164. Cuttner J: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. Blood 56:302, 1980
165. Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, et al: Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura: a 10-year experience at a single institution. Arch Intern Med 152:791,1992
166. Misiani R, Appiani AC, Edefonti A, et al: Haemolytic uraemic syndrome: therapeutic effect of plasma infusion. Br Med J 285:1304,1982
167. Wilson JJ, Neame PB, Kelton JG: Infection-induced thrombocytopenia. Semin Thromb Hemost 8:217, 1982
168. Feusner JH, Slichter SJ, Harker LA: Mechanisms of thrombocytopenia in varicella. Am J Hematol 7:255, 1979
169. Kelton JG, Keystone J, Moore J, et al: Immune-mediated thrombocytopenia of malaria. J Clin Invest 71 :832, 1983
170. Gibson B, Hunter D, Neame PB, et al: Thrombocytopenia in preeclampsia and eclampsia. Semin Thromb Hemost 8:234,1982
171. Freedman J, Musclow E, Garvey B, et al: Unexplained periparturient thrombocytopenia. Am J Hematol 21:397, 1986
172. The HELLP syndrome: a serious complication of pregnancy with hemolysis, elevated levels of liver enzymes, and low platelet count. Am J Med 85:590, 1988

173. Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, et al: Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 73:97,1989
174. Easterbrook PJ, Davis HP: Thrombocytopenia in hypothermia: a common but poorly recognised complication. *Br Med J* 291 :23, 1985
175. George JN, Nurden AT, Phillips DR: Molecular defects in interactions of platelets with the vessel wall. *N Engl J Med* 311:1084,1984
176. Leung L; Nachman R: Molecular mechanisms of platelet aggregation. *Annu Rev Med* 37:179,1986
177. Kentro TB, Lottenberg R, Kitchens CS: Clinical efficacy of desmopressin acetate for hemostatic control in patients with primary platelet disorders undergoing surgery .*Am J Hematol* 24:215,1987
178. Escolar G, Cases A, Bastida E, et al: Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 76:1336,1990
179. Remuzzi G, Perico N, Zoja C, et al: Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest* 86:1768,1990
180. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, et al: Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 303:1318,1980
181. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308:8,1983
182. Mannucci PM: Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 72:1449, 1988
183. Cattaneo M, Moia M, Della Valle P, et al: DDAVP shortens the prolonged bleeding times of patients with severe von Willebrand disease treated with cryoprecipitate: evidence for a mechanism of action independent of released von Willebrand factor. *Blood* 74:1972,1989

184. Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al: Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 59:139, 1985
185. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG: Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 2:887,1984
186. Livio M, Mannucci PM, Vigano G, et al: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315:731,1986
187. Livio M, Benigni A, Vigano G, et al: Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. *Lancet* 2:414,1986
188. Gaspari F, Vigano G, Orisio S, et al: Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from platelet cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 79:1788,1987
189. Mikhailidis DP, Jenkins WJ, Barradas MA, et al: Platelet function defects in chronic alcoholism. *Br Med J* 293:715,1986
190. Antimicrobials and haemostasis (editorial). *Lancet* 1:510,1983
191. Weitekamp MR, Aber RC: Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA* 249:69, 1983
192. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO: Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924,1986
193. George JN, Shattil SJ: The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 324:27,1991
194. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE: The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 20:365, 1985
195. Silverstein MN: Primary or hemorrhagic thrombocythemia. *Arch Intern Med* 122:18,1968

196. Kimura H, Ishibashi T, Sato T, et al: Megakaryocytic colony formation (CFV-Meg) in essential thrombocythemia: quantitative and qualitative abnormalities of bone marrow CFV-Meg. *Am J Hematol* 24:23,1987
197. Schafer AI: Deficiency of platelet lipoygenase activity in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 306:381, 1982
198. Hirsh J: Hypercoagulability. *Semin Hematol* 14:409, 1977
199. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al: Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 102:466,1985
200. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, et al: Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 23:177,1986
201. Anagrelide Study Group: Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 92:69,1992
202. Copenhagen M: Therapeutic use of interferon alpha-2b. *Eur J Haematol* 45(suppl):15,1990
203. Kessler CM, Klein HG, Havlik RJ: Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 50:157, 1982
204. Kitchens CS: The purpuric disorders. *Semin Thromb Hemost* 10:173, 1984
205. A Assar OS, Friedman CM, White RI Jr: The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 101:977,1991
206. White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al: Pulmonary arteriovenous malformation: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 169:663,1988
207. Hewes RC, Auster M, White RI Jr: Cerebral embolism-first manifestation of pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 8:151,1985

208. Wanerstein RO Wanerstein RO Jr: Scurvy. *Semin Hematol* 13:211,1976
209. Vilter RW: Nutritional aspects of ascorbic acid: uses and abuses. *West J Med* 133:485,1980
210. Pierson KK: Leukocytoclastic vasculitis viewed as a phase of immune-mediated vasculopathy. *Semin Thromb Hemost* 10:196,1984
211. Quismorio FP Jr, Blau RH,Akmal M,et al: Palpable leg purpuraand renal failure in a 23-year-old man. *West J Med* 140:60,1984
212. Henoch-Schonlein purpura (editorial). *Br Med J* 1:190,1977
213. Rizza CR: The clinical features of clotting factor deficiencies. *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*. Biggs R, Ed. Blackwen Scientific Publications, Oxford, 1972, p 210
214. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E: Epidemiological investigation of the prevalence of von Winebrand's disease. *Blood* 69:454,1987
215. Ruggeri ZM: Structure and function of von Willebrand factor: relationship to von Winebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 66:847,1991
216. Bloom AL: Von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clin Proc* 66:743,1991
217. Triplett DA: Laboratory diagnosis of von Willebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 66:832,1991
218. Ruggeri ZM, Zimmerman TS: Von Winebrand factor and von Winebrand disease. *Blood* 70:895,1987
219. Miller JL,Kupinski JM,Castella A,et al: Von Willebrand factor binds to platelets and induces aggregation in platelet-type but not type B von Willebrand disease. *J Clin Invest* 72:1532,1983
220. Miller JL, Boselli BD, Kupinski JM: In vivo interaction of von Willebrand factor with platelets following cryoprecipitate transfusion in platelet-type von Willebrand's disease. *Blood* 63:226,1984

221. Aledort LM: Treatment of von Willebrand's disease. *MayoClin Proc* 66:841,1991
222. Castillo R, Monteagudo J, Escolar G, et al: Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood* 77:1901,1991
223. Goudemand J, Mazurier C, Marey A, et al: Clinical and biological evaluation in von Willebrand's disease of a von Willebrand factor concentrate with low factor VIII activity. *Br J Haematol* 80:214, 1992
224. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, et al: Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDA VP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 47:283,1981
225. DDAVP in haemophilia and von Willebrand's disease (editorial). *Lancet* 2:774,1983
226. De la Fuente B, Kasper CK, Rickles FR, et al: Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Ann Intern Med* 103:6,1985
227. Rose EH, Aledort LM: Nasal spray desmopressin (DDA VP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 114:563, 1991
228. Furie B, Furie BC: Molecular basis of hemophilia. *Semin Hematol* 27:270, 1990
229. Kurachi K, Yao S-N, Furukawa M, et al: Deficiencies in factors IX and VIII: what is now known. *Hosp Pract* 27(2):41,1992
230. Hoyer LW: The Factor VIII complex: structure and function. *Blood* 58:1,1981
231. Allain J-P, Dailey SH, Laurian Y, et al: Evidence for persistent hepatitis C virus (HCV) infection in hemophiliacs. *J Clin Invest* 88:1672,1991
232. Ratnoff OD: Some complications of the therapy of classic hemophilia. *J Lab Clin Med* 103:653, 1984

233. *Pneumocystis carinii* pneumonia among persons with hemophilia A. MMWR 31:365,1982
234. Human T-lymphotropic retrovirus type 111/lymphadenopathy-associated virus antibody: association with hemophiliacs' immune status and blood component usage. JAMA 253:3409,1985
235. Rouzioux C, Brun-Vezinet F, Couroucé AM, et al: Immunoglobulin G antibodies to lymphadenopathy-associated virus in differently treated French and Belgian hemophiliacs. Ann Intern Med 102:476,1985
236. Surveillance of hemophilia-associated acquired immunodeficiency syndrome. National Hemophilia Foundation and Associated Hemophilia Treatment Centers; Division of Host Factors, Center for Infectious Diseases, CDC. JAMA 256:3205, 1986
237. Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, et al: Antibody to human Tlymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs: evidence of heterosexual transmission. Ann Intern Med 102:623,1985
238. Goldsmith MF: Hemophilia, beaten on one front, is beset on others. JAMA 256:3200,1986
239. Ragni MV, Spero JA, Bontempo FA, et al: Recurrent infections and lymphadenopathy in the child of a hemophiliac :a survey of children of hemophiliacs positive for human immunodeficiency virus antibody. Ann Intern Med 105:886,1986
240. Lee CA, Phillips AN, Elford J, et al. Progression of HIV disease in a haemophilic cohort follwed for 11 years and the effect of treatment. Br Med J [Clin Res] 303:1093,1991
241. Jones PK, Ratnoff OD: The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII HdeficiencyH). Ann Intern Med 114:641, 1991
242. Brettler DB, Levine PH: Factor concentrates of hemophilia: which one to choose? Blood 73:2067,1989
243. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledorf LM, et al: Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. N Engl J Med 323:1800,1990
244. Robertson M: The heredity of haemophilia. Nature 314:674,1985

245. Green PP, Mannucci PM, Briet E, et al: Carrier detection in hemophilia A: a cooperative international study: II. The efficacy of a universal discriminant. *Blood* 67:1560,1986
246. Janco RL, Phillips JA III, Orlando P, et al: Carrier testing strategy in haemophilia A. *Lancet* 1:148,1986
247. Oberle I, Camerino G, Heilig R, et al: Genetic screening for hemophilia A (classic hemophilia) with a polymorphic DNA probe. *N Engl J Med* 312:682,1985
248. Antonarakis SE, Carpenter RJ, Hoyer LW, et al: Prenatal diagnosis of haemophilia A by factor VIII gene analysis. *Lancet* 1:1407,1985
249. Kogan SC, Doherty M, Gitschier J: An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences: application in hemophilia A. *N Engl J Med* 317:985,1987
250. White GC II, shoemaker CB: Factor VIII gene and hemophilia A. *Blood* 78:1,1989
251. McVerry BA, Voke J, Vicary FR, et al: Ultrasonography in the management of haemophilia. *Lancet* 1:872,1977
252. Kasper CK, Dietrich SL: Comprehensive management of haemophilia. *Clin Haematol* 14:489, 1985
253. Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP , et al: Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA* 253:1279,1985
254. Gralnick HR, Rick ME: Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *N Engl J Med* 308:1393, 1983
255. Gralnick HR, Maisonneuve P, sultan Y, et al: Benefits of danazol treatment in patients with hemophilia A (classic hemophilia). *JAMA* 253:1151,1985
256. Garewal HS, Corrigan JJ Jr, Durie BGM, et al: Effect of danazol on coagulation parameters and bleeding in hemophilia. *JAMA* 253:1154,1985 .

257. Nugent DJ, Bray GL, Counts RB, et al: Danazol fails to increase factor VIII or IX levels in a double-blind crossover study of patients with haemophilia A and B. *Br J Haematol* 64:493, 1986
258. Saidi P, Lega BZ, Kim HC, et al: Effect of danazol on clotting factor levels, bleeding incidence, factor infusion requirements, and immune parameters in hemophilia. *Blood* 68:673,1986
259. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharer L et al: Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 339:594,1992
260. Kasper CK: Prothrombin complex concentrates and inhibitors: a reappraisal (editorial). *JAMA* 251:68,1984
261. Kemoff PBA, Thomas ND, Liley PA, et al: Clinical experience with polyelectrolyte-fractionated porcine factor VIII concentrate in the treatment of hemophiliacs with antibodies to factor VIII. *Blood* 63:31,1984
262. Ciavarella N, Antoncicchi S, Ranieri P: Efficacy of porcine factor VIII in the management of haemophiliacs with inhibitors. *Br J Haematol* 58:641,1984
263. Wensley RT, Stevens RF, Bum AM, et al: Plasma exchange and human factor VIII concentrate in managing haemophilia A with factor VIII inhibitors. *Br Med J* 281:1388, 1980
264. Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, et al: Efficacy of prothrombin complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII. *N Engl J Med* 303:421,1980
265. Abildgaard CF, Penner JA, Watson-Williams EJ: Anti-inhibitor Coagulant Complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. *Blood* 56:978,1980
266. Sjamsoedin LJM, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al: The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII: a double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 305:717, 1981
267. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, et al: Autoplex versus Proplex: a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 62:1135,1983

268. Blatt PM, White GC II, McMillan CW, et al: Failure of activated prothrombin complex concentrates in a hemophiliac with an antifactor VIII antibody. JAMA 251:67,1984
269. Bloom AL: Progress in the clinical management of haemophilia. Thromb Haemost 66:166,1991
270. Peake IR, Furlong BL, Bloom AL: Carrier detection by direct gene analysis in a family with haemophilia B (factor IX deficiency). Lancet 1:242,1984
271. Gianelli F, Anson DS, Choo KH, et al: Characterisation and use of an intragenic polymorphic marker for detection of carriers of haemophilia B (factor IX deficiency). Lancet 1:239,1984
272. Hay CW, Robertson KA, Yong S-L, et al: Use of a *Bam*H1 polymorphism in the factor IX gene for the determination of hemophilia B carrier status. Blood 67:1508,1986
273. Mazzucconi MG, Mariani G, Chistolini A, et al: Evaluation of the nature of mildly prolonged prothrombin times. Am J Hematol24:37 , 1987
274. Aoki N: Genetic abnormalities of the fibrinolytic system. Semin Thromb Hemost 10:42,1984
275. Booth NA, Bennett B, Wijngaards G, et al: A new life-long hemorrhagic disorder due to excess plasminogen activator. Blood 61:267,1983
276. Stenflo J: Vitamin K, prothrombin and [gamma]-carboxyglutamic acid. N Engl J Med 296:624, 1977
277. Friedman PA: Vitamin K-dependent proteins (editorial). N Engl J Med 310:1458,1984
278. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, et al: Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. N Engl J Med 305:242,1981
279. Jones PG, Strother SV, Rolston KVI, et al: Hypoprothrombinemia in patients with cancer receiving cefoperazone and mezlocillin. Arch Intern Med 146:1397,1986

280. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO: Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924,1986
281. Jolson HM, Tanner LA, Green L, et al: Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluoroquinolones. *Arch Intern Med* 151:1003, 1991
282. Thomas DP: Bleeding after low-molecular-weight heparin. *Lancet* 339:1119,1992
283. Sane DC, Califf RM, Topol EJ, et al: Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 110:1010, 1989
284. Gore JM, Sloan M, Price TR, et al: Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the thrombolysis in myocardial infarction study: Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 83:448,1991
285. Dearing BD, Lavie CJ, Lohmann TP, et al: Niacin-induced clotting factor synthesis deficiency with coagulopathy. *Arch Intern Med* 152:861,1992
286. Perkins HA, MacKenzie MR, Fudenberg HH: Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 35:695,1970
287. Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, et al: Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vivo. *J Clin Invest* 79:124, 1987
288. Warrell RP, Kempin SJ: Treatment of severe coagulopathy in the Kasabach-Merritt syndrome with aminocaproic acid and cryoprecipitate. *N Engl J Med* 313:309,1985
289. Win MI, Warrell DA, Phillips RE, et al: Bites by Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma: haemostatic, vascular; and renal disturbances and response to treatment. *Lancet* 2:1259, 1985
290. Cembrowski GS, Griffin JH, Mosher DF: Diagnostic efficacy of six plasma proteins in evaluating consumptive coagulopathies: use of receiver operating characteristic curves to compare antithrombin III, plasminogen, [alpha]₂-plasmin inhibitor, fibronectin, prothrombin, and protein C. *Arch Intern Med* 146:1997,1986

291. Williams EC: Plasma $[\alpha]_2$ -antiplasmin activity: role in the evaluation and management of fibrinolytic states and other bleeding disorders. Arch Intern Med 149:1769, 1989
292. Rosenberg R: Actions and interactions of antithrombin and heparin. N Engl J Med 292:146, 1975
293. Deykin D: The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 283:686, 1970
294. Budzynski AZ, Pandya BV, Rubin RN, et al: Fibrinogenolytic afibrinogenemia after envenomation by western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*). Blood 63:1, 1984
295. Vinnecombe J, Shuttleworth KED: Aminocaproic acid in the control of hemorrhage after prostatectomy: safety of aminocaproic acid—a controlled trial. Lancet 1:232, 1966
296. Stein SF, Harker LA: Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. J Lab Clin Med 99:217, 1982
297. Bolan CD, Alving BM: Pharmacologic agents in the management of bleeding disorders. Transfusion 30:541, 1990
298. Kessler CM: An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. Am J Med 91(suppl 5A):5A-1s, 1991
299. Hultin MB: Acquired inhibitors malignant and nonmalignant disease states. Am J Med 91 (suppl 5A):5A-9S, 1991
300. Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. Progress in Hemostasis and Thrombosis. Spaet T, Ed. Grune & Stratton, Inc, New York, 1972, p 75
301. Green D: Cytotoxic suppression of acquired factor VIII:C inhibitor. Am J Med 91(suppl 5A):5A-14S, 1991
302. Lian C-Y, Larcada AF, Chiu A-Y-Z: Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. Ann Intern Med 110:774, 1989

303. Kemoff PBA: Rationale and evolution of therapy with porcine factor VIII:C. Am J Med 91 (suppl5A):5A-2OS, 1991
304. Lusher JM: Perspectives on the use of factor IX complex concentrates in the treatment of bleeding in persons with acquired factor VIII inhibition. Am J Med 91 (suppl5A):5A-3OS, 1991
305. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, et al: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. Lancet 2:765,1984
306. Zimmermann R, Kommerell B, Harenberg J, et al: Intravenous IgG for patients with Spontaneous inhibitor to factor VIII. Lancet 1:273, 1985
307. Sultan Y, Kazatchkine MD, Nydegger U, et al: Intravenous immunoglobulin in the treatment of spontaneously acquired factor VIII:C inhibitorS. Am J Med 91(suppl5A):5A-35S, 1991
308. Sultan Y, Rossi F, Kazatchkine MD: Recovery from anti-VIII:C (antihemophilic factor) autoimmune disease is dependent on generation of antiidiotypeS against antiVIII:C autoantibodies. Proc Natl Acad Sci USA 84:828, 1987
309. Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, et al: Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. Am J Hematol 19:265, 1985
310. Cohen AJ, Philips TM, Kessler CM: Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 104:175,1986
311. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G: Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 256:491,1986
312. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, et al: Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. Ann Intern Med 91:194,1979
313. Roubey RAS, Pratt CW, Buyon JP,etal: Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon [beta]₂-glycoprotein I. J Clm Invest 90:1100, 1992
314. Stephens CJM: The antiphospholipid syndrome: clinical correlations, cutaneous features, mechanism of thrombosis and treatment of patients with the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol 125:199, 1991

315. Eisenberg GM: Antiphospholipid syndrome: the reality and implications. *Hosp Pract* 27(6):119,1992
316. Rosove MH, Brewer MC: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 117:303,1992
317. Branch DW, Scott JR, KoChenour NK, et al: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 313:1322, 1985
318. Reid JD, Kommareddi S, Lankerani M, et al: Chronic expanding hematomas: a clinicopathologic entity. *JAMA* 244:2441,1980
319. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 314:1446,1986
320. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al: Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A doubleblind randomized trial. *N Engl J Med* 314:1402,1986
321. Kobrinsky NL, Letts RM, Patel LR, et al: 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin) decreases operative blood loss in patients having Harrington rod spinal fusion surgery: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Ann Intern Med* 107:446,1987
322. Rocha E, Llorens R, Paramo JA, et al: Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass? *Circulation* 77:1319,1988
323. Hackmann T, Gascoyne R, Naiman SC, et al: A trial of desmopressin to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med* 321:1437,1989
324. Harris EN: Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 74:251, 1990
325. McCrae KR, DeMichele A, Samuels P, et al: Detection of endothelial cell-reactive immunoglobulin in patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 79:595, 1991

326. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of cir. culating lupus anticoagulant. Br Med J 287:1021,1983
327. Comp PC, DeBault LE, Esmon NL, et al: Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulants. Blood 62(suppl 1):299a, 1983
328. Cosgriff TM, Bishop DT, Hershgold EJ, et al: Familial antithrombin III deficiency: its natural history , genetics, diagnosis and treatment. Medicine (Baltimore) 62:209,1983
329. Shapiro ME, Rodvien R, Bauer KA, et al: Acute aortic thrombosis in antithrombin III deficiency. JAMA 245:1759,1981
330. Demers C, Ginsberg Js, Hirsh J, et al: Thrombosis in antithrombin III-deficient persons: report of a large kindred and literature review. Ann Intern Med 116:754,1992
331. Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, et al: Evaluation of the safety, recovery , half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency .Blood 75:33,1990
332. Sie P, Dupouy D, Pichon J, et al: Constitutional heparin co-factor II deficiency associated with recurrent thrombosis. Lancet 2:414, 1985
333. Tran TH, Marbet GA, Duckert F: Association of hereditary heparin co-factor II deficiency with thrombosis. Lancet 2:413,1985
334. Tollefsen DM, Pestka CA: Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. Blood 66:769,1985
335. D' Angelo A, Lockhart MS, D' Angelo SV, et al: Protein S is a cofactor for activated protein C neutralization of an inhibitor of plasminogen activation released from platelets. Blood 69:231,1987
336. Griffin JH, Mosher DF, Zimmerman TS, et al: Protein C, an anti-thrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation. Blood 60:261,1982

337. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 310:559,1984
338. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr: Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 317:991, 1987
339. Esmon CT: Protein-C: biochemistry, physiology, and clinical implications. *Blood* 62:1155,1983
340. Marder VJ: Molecular bad actors and thrombosis (editorial). *N Engl J Med* 310:588,1984
341. Wintzen AR, Broekmans AW, Bertina RM, et al: Cerebral haemorrhagic infarction in young patients with hereditary protein C deficiency: evidence for "spontaneous" cerebral venous thrombosis. *Br Med J* 290:350,1985
342. Rodgers GM, Shuman MA: Congenital thrombotic disorders. *Am J Hematol* 21:419,1986
343. Comp PC, Esmon CT: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 311:1525, 1984
344. Broekmans AW, van Rooyen W, Westerveld BD, et al: Mesenteric vein thrombosis as presenting manifestation of hereditary protein S deficiency. *Gastroenterology* 92:240,1987
345. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, et al: Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 106:677,1987
346. Boerger LM, Morris PC, Thurnau GR, et al: Oral contraceptives and gender affect protein S status. *Blood* 69:692,1987
347. Vigano-D' Angelo S, D' Angelo A, Kaufman CE Jr, et al: Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 107:42,1987
348. Nilsson IM, Ljungner H, Tengborn L: Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. *Br Med J* 290:1453,1985

349. Prins MH, Hirsh J: A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 151:1721,1991
350. Carrell N, Gabriel DA, Blatt PM, et al: Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 62:439,1983
351. Lentz SR, Sadler JE: Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 88:1906,1991
352. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324:1149,1991
353. Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, et al: Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 96:762,1980
354. Phelan BK: Heparin-associated thrombosis without thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 99:637, 1983
355. King DJ, Kelton JG: Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 100:535,1984
356. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T, et al: Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet* 1:999,1985
357. Antman KH, Pomfret EA, Aisner J, et al: Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1:386,1983
358. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 56:1,1977
359. Silverstein RK, Nachman RL: Cancer and clotting-Trousseau's warning. *N Engl J Med* 327:1163,1992
360. Callander NS, Varki N, Rao VM: Immunohistochemical identification of tissue factor in solid tumors. *Cancer* 70:1194,1992

361. Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 62:14,1983
362. Bell WR, starksen NF, Tong S, et al: Trousseau's syndrome: devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 79:423,1985
363. Levi M, Hack CE, de Boer JP, et al: Reduction of contact activation related fibrinolytic activity in factor XII deficient patients: further evidence for the role of the contact system in fibrinolysis in vivo. *J Clin Invest* 88:1155, 1991
364. Rodeghiero F, Castanan G, Ruggeri M, et al: Thrombosis in subjects with homozygous and heterozygous factor XII deficiency. *Thromb Haemost* 67:590,1992
365. Liirmle B, Furlan M: Rebuttal to the letter of F. Rodeghiero et al.-thrombosis in subjects with homozygous and heterozygous factor XII deficiency. *Thromb Haemost* 67:591,1992
366. Howard JE, Glassberg AB, Perkins HA: Post-transfusion thrombocytopenic purpura: a case report. *Am J Hematol* 1:339, 1976
367. Vaughan-Neil EF, Ardeman S, Bevan G, et al: Post-transfusion purpura associated with unusual platelet antibody (anti-PIB)^{B1}. *Br Med J* 1:436,1975
368. Abramson N, Eisenberg PD, Aster RH: Post-transfusion purpura: immunologic aspects and therapy. *N Engl J Med* 291:1163,1974
369. Barton JC, Poon M-C: Coagulation testing of Hickman catheter blood in patients with acute leukemia. *Arch Intern Med* 146:2165,1986
370. Rapaport SI: Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any? *Blood* 61:229,1983
371. Suchman AL, Mushlin AI: How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA* 256:750,1986

Figuras

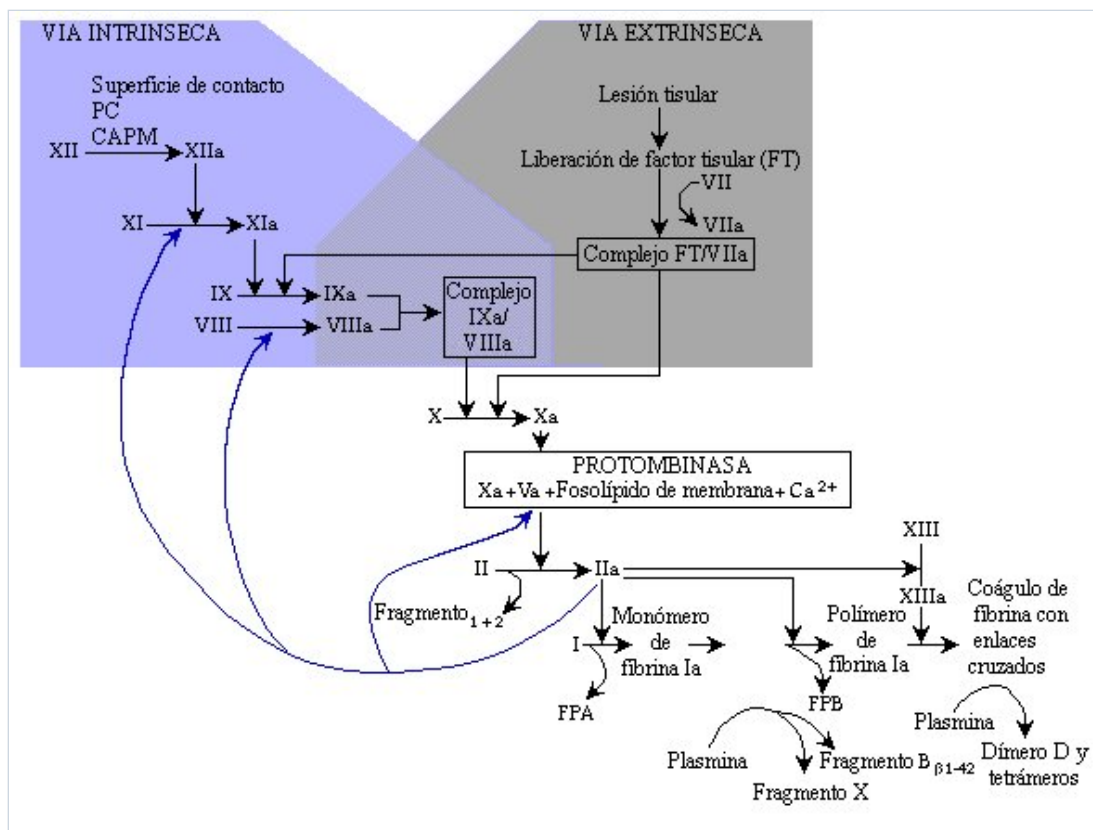


Figura 1 Vías de la coagulación Según el concepto tradicional de la coagulación, las vías intrínsecas (azul) y extrínseca (gris) de la coagulación convergen en el paso en el que se activa el factor X. La actividad enzimática formada por el complejo de Xa, Va, Ca^{2+} y fosfolípidos de la membrana de las células endoteliales y de las plaquetas se ha denominado protrombinasa. La activación del fibrinógeno (factor I) a monómero Ia de fibrina genera el fragmento peptídico fibrinopéptido A (FPA). La conversión de polímero Ia de fibrina a fibrina II origina el fibrinopéptido B (FPB). La plasmina y la trombina (IIa) compiten entre sí para unirse al polímero Ia de fibrina. La acción de la trombina origina la producción del coágulo de fibrina con enlaces cruzados, mientras que la acción de la plasmina forma los fragmentos X y B β_{1-42} . La plasmina también actúa sobre el coágulo de fibrina de enlaces cruzados para formar dímero D y tetrámeros. Antes se consideraba que la vía intrínseca era de mayor importancia, pero el descubrimiento de la función clave que tiene el complejo factor tisular/factor VIIa ha hecho que este concepto de la coagulación sea en parte obsoleto. En la actualidad no se conoce el papel fisiológico del factor XII y de su activación, que es mediada por precalicreína (PC) y por cininógeno de alto peso molecular (CAPM). El factor XI, que es activado por trombina (IIa), sí tiene una función importante. Las flechas azules indican que la trombina (factor IIa) aumenta la actividad de los otros factores.

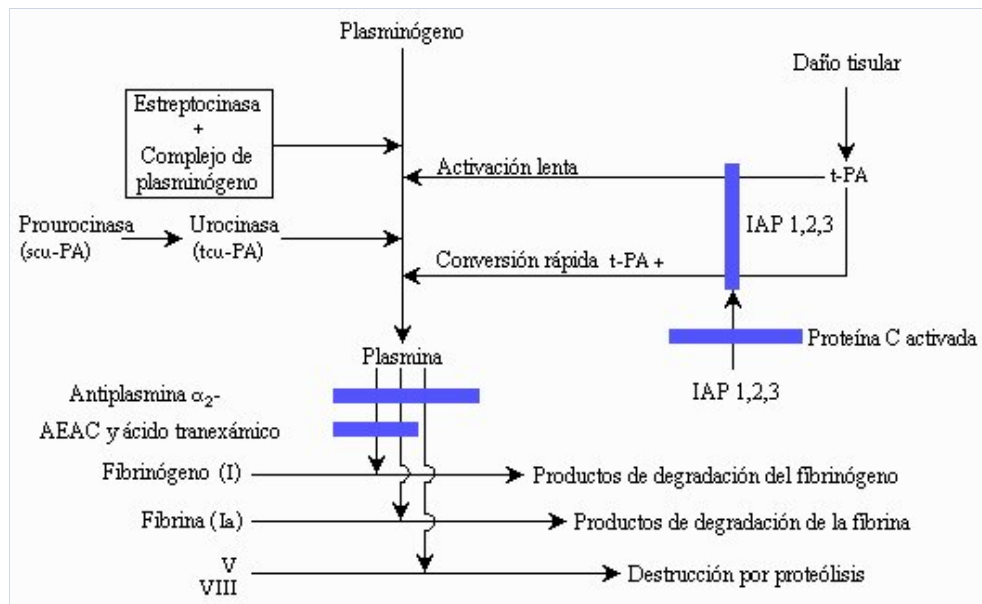


Figura 3 Sistema de fibrinólisis. El diagrama muestra la fibrinólisis normal y los agentes farmacológicos que pueden utilizarse para modificar este proceso. El sistema fibrinolítico es activado principalmente por el activador del plasminógeno tisular (t-PA), que es proporcionado por las células dañadas de la pared vascular. El t-PA puede producir aumento lento de la fibrinólisis o, cuando se combina con fibrina, activación rápida de este proceso. El efecto del t-PA sobre la fibrinólisis puede ser bloqueado por una clase de inhibidores denominados inhibidores del activador de plasminógeno (IAP), habiéndose identificado varios de ellos. El inhibidor denominado IAP-1 es secretado por las células endoteliales. La estreptocinasa (que forma un complejo con el plasminógeno), la prourocinasa (scu-PA) y la urocinasa (tco-PA), activan al plasminógeno y pueden usarse en forma terapéutica para aumentar la fibrinólisis. La plasmina es inhibida con rapidez por la interacción con la alfa 2 -antiplasmina. El ácido épsilon-aminocaproico (AEAC) y el ácido tranexámico bloquean también la fibrinólisis al inhibir la unión del plasminógeno y la plasmina a la fibrina.

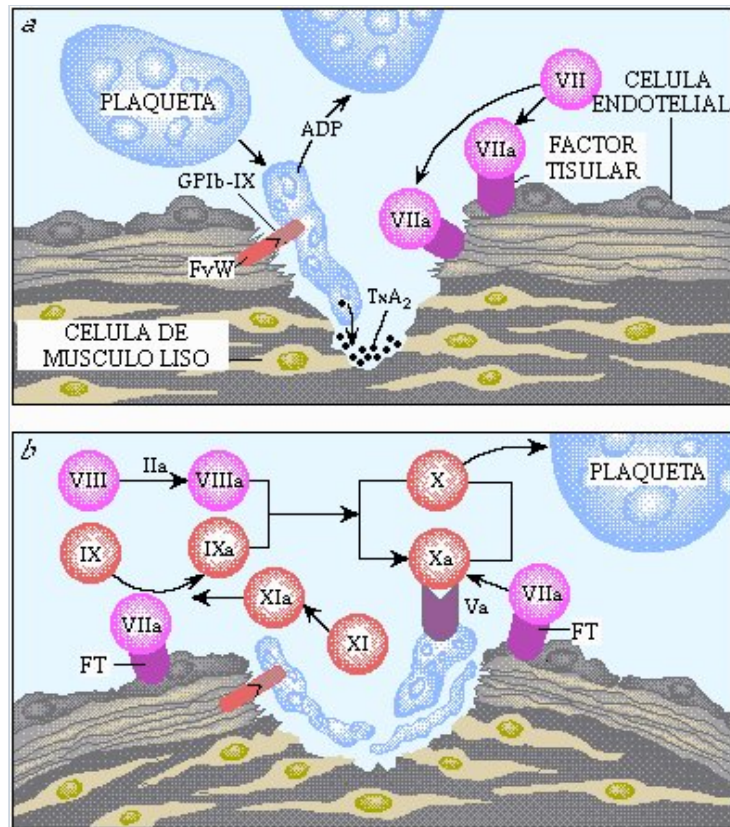


Figura 2a Mecanismos de la hemostasia (a) Una ruptura en la continuidad de la pared de un vaso sanguíneo expone elementos del subendotelio, como microfibrillas, colágena y laminina. La adhesión de plaquetas a estos elementos subendoteliales se facilita por la acción de puente de los multímeros del FvW, que se unen al receptor activado GPIb-IX sobre la superficie de la plaqueta. Las plaquetas activadas producen tromboxano A₂ (txA₂) por medio de la vía de la cicloxigenasa. Una vez liberado, el TxA₂ causa vasoconstricción y agregación plaquetaria. Al mismo tiempo, el daño a la pared vascular causa la expresión de factor tisular (FT) en la superficie de las células afectadas, y el FT forma un complejo con el factor VIIa. (b) Al agregarse, las plaquetas continúan formando el trombo plaquetario, el complejo FT/VIIa activa en forma simultánea el factor IX a factor IXa y el factor X a factor Xa. A continuación, el factor IXa interactúa con el factor VIIIa para formar un complejo que también activa el factor X a factor Xa. Por lo tanto, existen dos mecanismos que transforman el factor X en Xa, paso que es crucial en el proceso hemostático. En la figura se muestra el factor Xa que se une a su receptor específico, el factor Va, sobre las plaquetas activadas en el sitio de la lesión. Esto sirve para localizar la hemostasia en el área requerida. La conversión de factor XI a factor XIa, quizá catalizada por la trombina (factor IIa), puede proporcionar un mecanismo adicional para asegurar la conversión de factor IX a factor IXa.

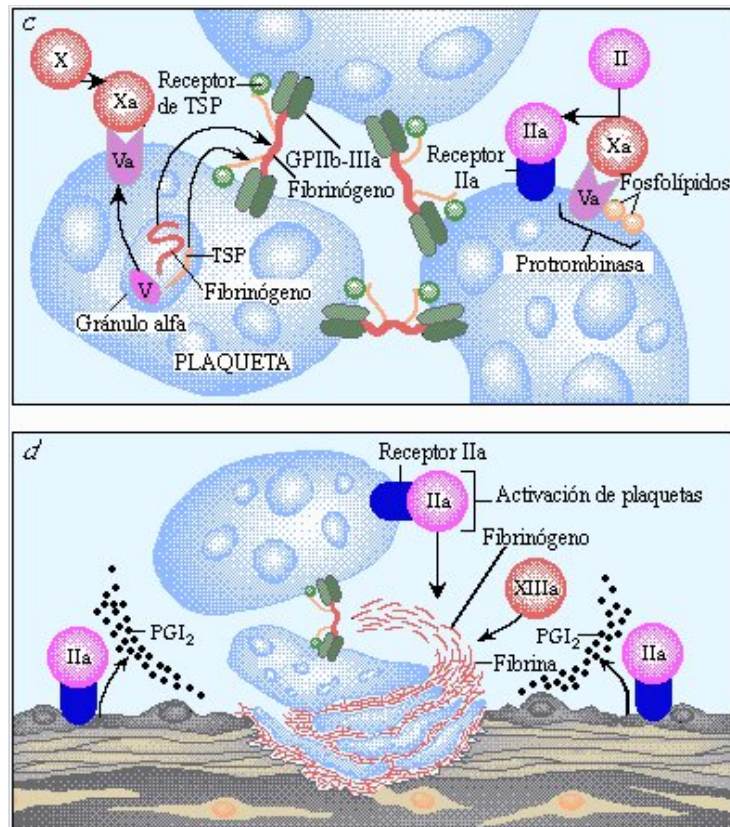


Figura 2b Mecanismos de la hemostasia (c) Este diagrama representa los eventos que tienen lugar dentro y en la superficie de las plaquetas durante la hemostasia. Ocurre agregación de plaquetas cuando estas son activadas y expresan la molécula heterodimérica GPIIb-IIIa en sus superficies. El fibrinógeno parte derivado del plasma y parte de los gránulos alfa de las plaquetas, une a las plaquetas entre sí al actuar como ligando del receptor GPIIb-IIIa. Este puente es estabilizado por la trombospondina (TSP) y su receptor. Durante el proceso de activación, el factor V sale de los gránulos alfa y se expresa en la superficie de la plaqueta como factor Va, en donde sirve como receptor para el factor Xa. El factor Xa unido al factor Va sobre un fosfolípido de superficie constituye la protrombinasa específica que convierte la protrombina (II) en trombina (IIa), que en la figura se muestra unida al receptor plaquetario específico de trombina. (d) La trombina (IIa), ahora unida a su receptor específico convierte el fibrinógeno en fibrina, que su vez sufre enlaces cruzados y es estabilizada por el factor XIIIa. Las células endoteliales que de alguna manera son liberadas del sitio de lesión liberan prostaciclina (PGI₂), que limita la agregación plaquetaria y antagoniza también la vasoconstricción inducida por el TxA₂. En este momento existe un coágulo hemostático estable en el sitio de la lesión.

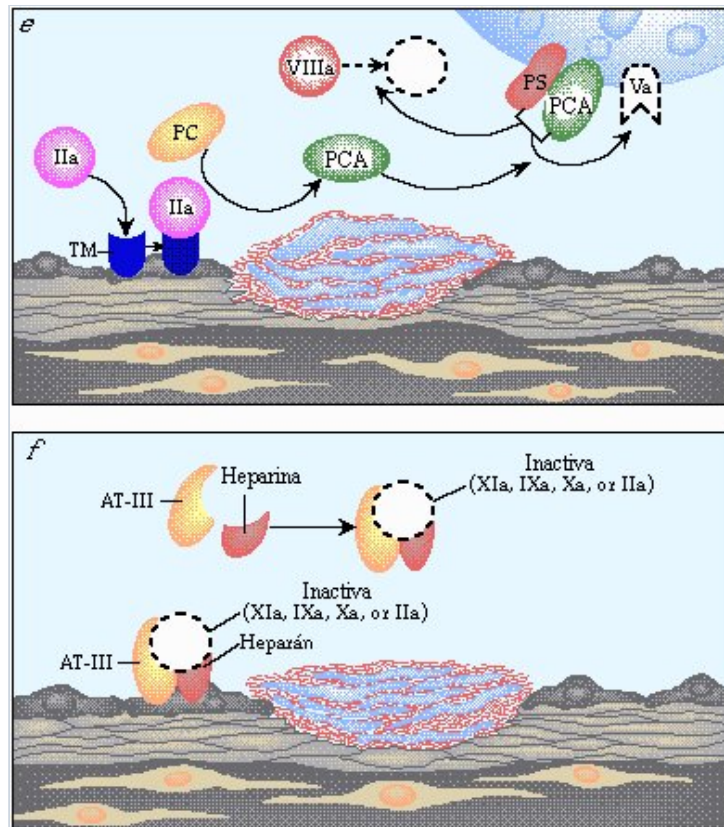


Figura 2c Mecanismos de la hemostasia (e) Esta figura muestra el papel anticoagulante del sistema trombomodulina (TM)-proteína C (PC)-proteína S (PS). Se muestra la trombina (IIa) unida a la TM en la superficie de la célula endotelial (CE), lo que de nuevo sirve para localizar el proceso hemostático. El complejo IIa/TM convierte a la PC en proteína C activada (PCA), que se une a un fosfolípido de superficie, quizá sobre una plaqueta o una célula endotelial, adyacente a la proteína S, en donde el complejo proteolítico destruye al factor VIIIa y Va. Este sistema limita y antagoniza la hemostasia al fijar el IIa y destruir dos proteínas importantes, el factor VIIIa y el factor Va. (f) Este diagrama detalla las acciones anticoagulantes del sistema AT-III-heparina-heparán. La AT-III interactúa con el heparán unido a la superficie celular o con la heparina plasmática para formar un complejo que fija en forma ávida e inactiva a los procoagulantes activados proteasas de serina. De estos, los más importantes son los factores IIa y Xa, aunque también puede tener alguna importancia la inactivación de otras proteasas de serina.

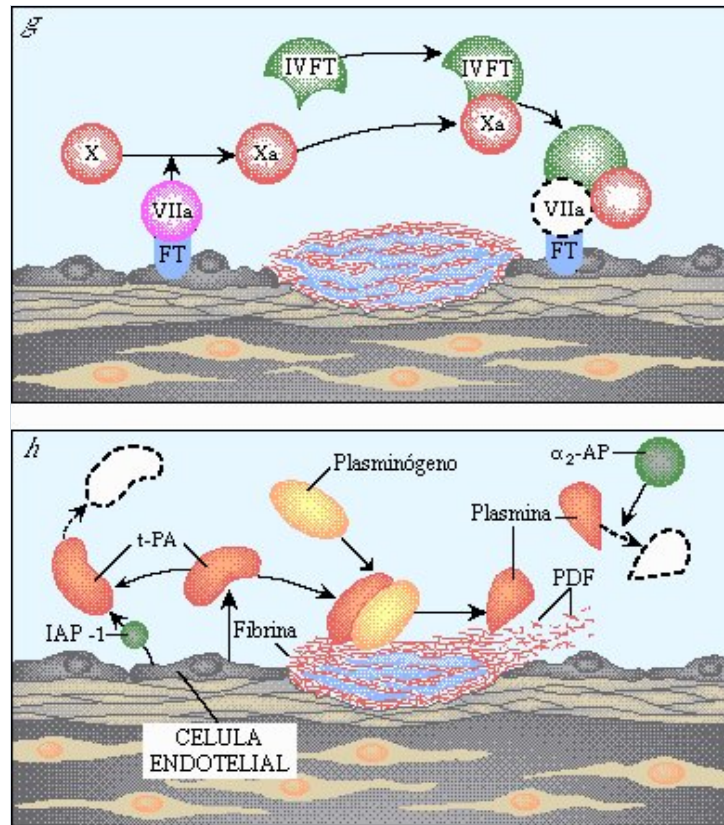


Figura 2d Mecanismos de la hemostasia (g) Se muestran los mecanismos por los que el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) modula la hemostasia y evita que se presente hipercoagulabilidad. El factor Xa, generado en la célula o en la superficie de la plaqueta (en este caso por acción del complejo FT/factor VIIa), se une al IVFT, y el complejo IVFT/factor Xa es ahora capaz de atacar e inactivar al complejo FT/factor VIIa. Por lo tanto, el IVFT tiene una doble acción anticoagulante: se une a y elimina el factor Xa del proceso hemostático, y, cuando lo hace, inactiva el complejo FT/VIIa que inicio el proceso. (h) Una vez que se ha formado un trombo estable, el vaso debe ser remodelado y el coágulo eliminado para restablecer la permeabilidad vascular. En este momento se produce fibrinólisis, en una forma dependiente de la superficie celular, para localizar el proceso lítico. El plasminógeno, una proteína del plasma, se une a la fibrina. El activador del plasminógeno tisular (t-PA) de las células endoteliales y otras células adyacentes al proceso se une también a la fibrina, y este complejo ternario causa la conversión de la proenzima plasminógeno en la enzima proteolítica plasmina. La plasmina lisa el coágulo y genera productos de degradación de la fibrina (PDF). La fibrinólisis está modulada por el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (IAP), que inhibe al t-PA, y por la antiplasmina, que inhibe a la plasmina en fase de fluido.

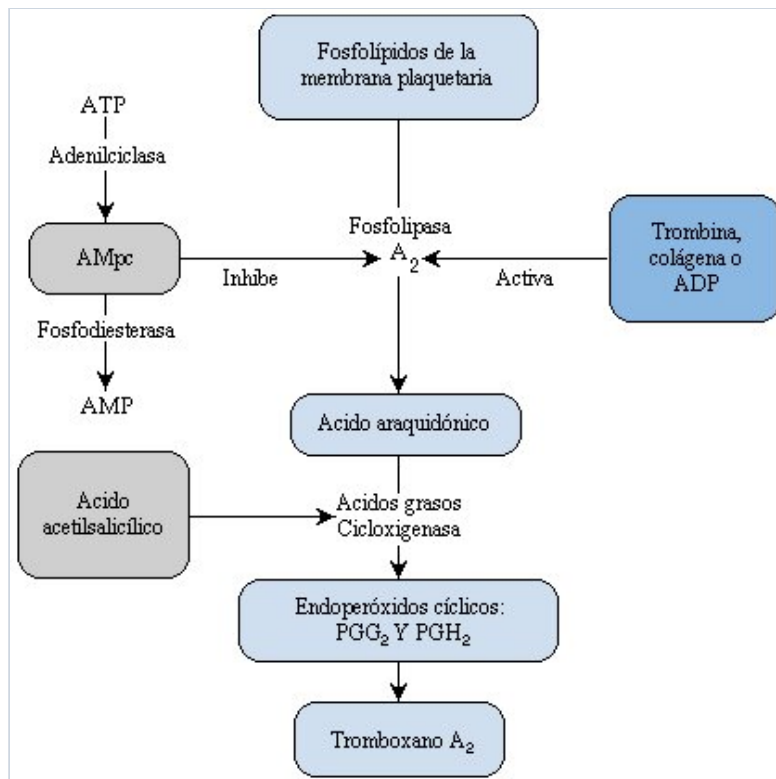


Figura 4 Liberación y agregación de plaquetas En un mecanismo simplificado de liberación y agregación plaquetarias, las sustancias como la trombina, colágena o ADP facilitan la activación de la membrana plaquetaria, mientras que el AMP cíclico inhibe la activación. La activación de la membrana causa la formación de endoperóxidos cíclicos y tromboxano A₂, que son inductores potentes de la liberación y agregación plaquetarias.

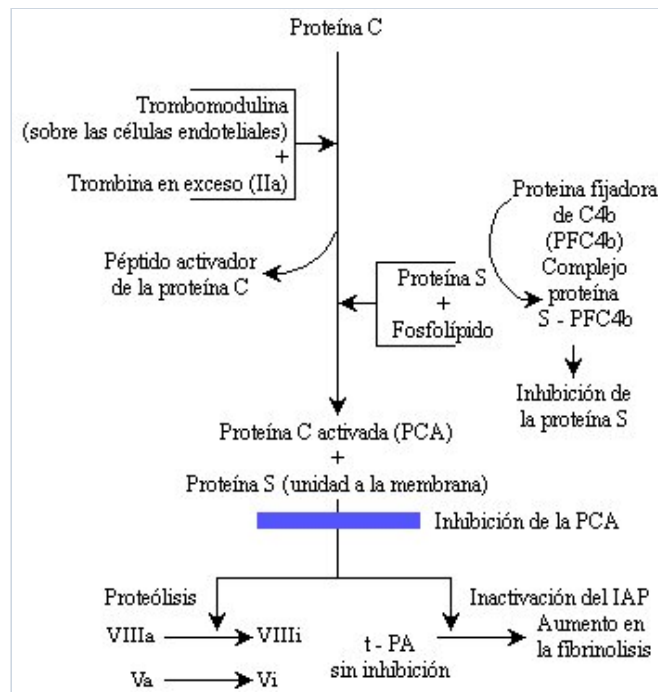


Figura 5 Proteínas C y S La proteína C y la proteína S con anticoagulantes dependientes de vitamina K. La proteína C se activa por la acción combinada de la trombina (IIa), la trombomodulina, la proteína S y el fosfolípido, para formar una proteasa de serina denominada proteína C activada (PCA), que tiene dos funciones principales: degrada y de esa manera inactiva a los factores VIIIa y Va, y aumenta la acción del activador del plasminógeno tisular (t-PA) al inactivar al inhibidor del activador del plasminógeno (AP), un inhibidor del t-PA. Por estos efectos, la proteína C activada inhibe la coagulación y estimula la fibrinólisis. El efecto de la proteína S sobre la activación de la proteína C puede ser inhibida por la proteína fijadora de C4b (también denominada proteína fijadora del complemento), que forma un complejo con la proteína S.

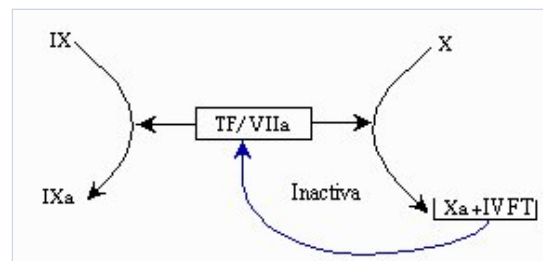


Figura 6 Complejo factor tisular/factor VIIa El complejo formado por el factor tisular (FT) y el factor VIIa activa el factor IX a IXa y el factor X a Xa. El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) actúa como un inhibidor específico de la acción del FT/VIIa. El IVFT es activado por el factor Xa, y el complejo Xa/IVFT inactiva al complejo FT/VIIa. El IVFT también bloquea la producción excesiva del Xa al unirse con él.

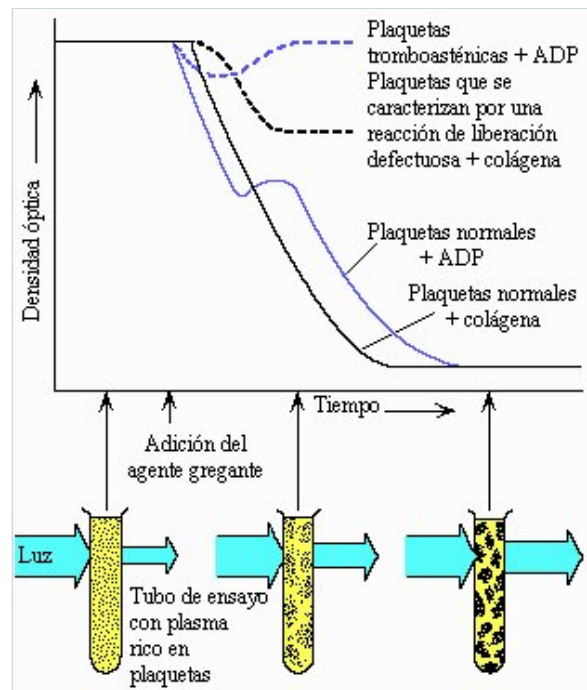


Figura 7 Prueba de agregación plaquetaria La prueba de agregación plaquetaria mide la cantidad de luz que es absorbida por un tubo de ensayo con plasma agitado, rico en plaquetas. Después de agregar un agente como ADP, colágena o epinefrina, la absorción de la luz cambia con el tiempo, como se demuestra por una curva característica. La agregación con ADP está disminuida en las plaquetas tromboasténicas (línea punteada azul), comparado con las plaquetas normales (línea sólida azul). La segunda parte de la agregación está ocasionada normalmente por el ADP. La colágena induce la reacción de liberación, la cual origina una agregación de plaquetas normales (línea sólida negra). Las plaquetas con defectos que alteren el mecanismo de liberación mostrarán una agregación defectuosa de la colágena (línea punteada negra).

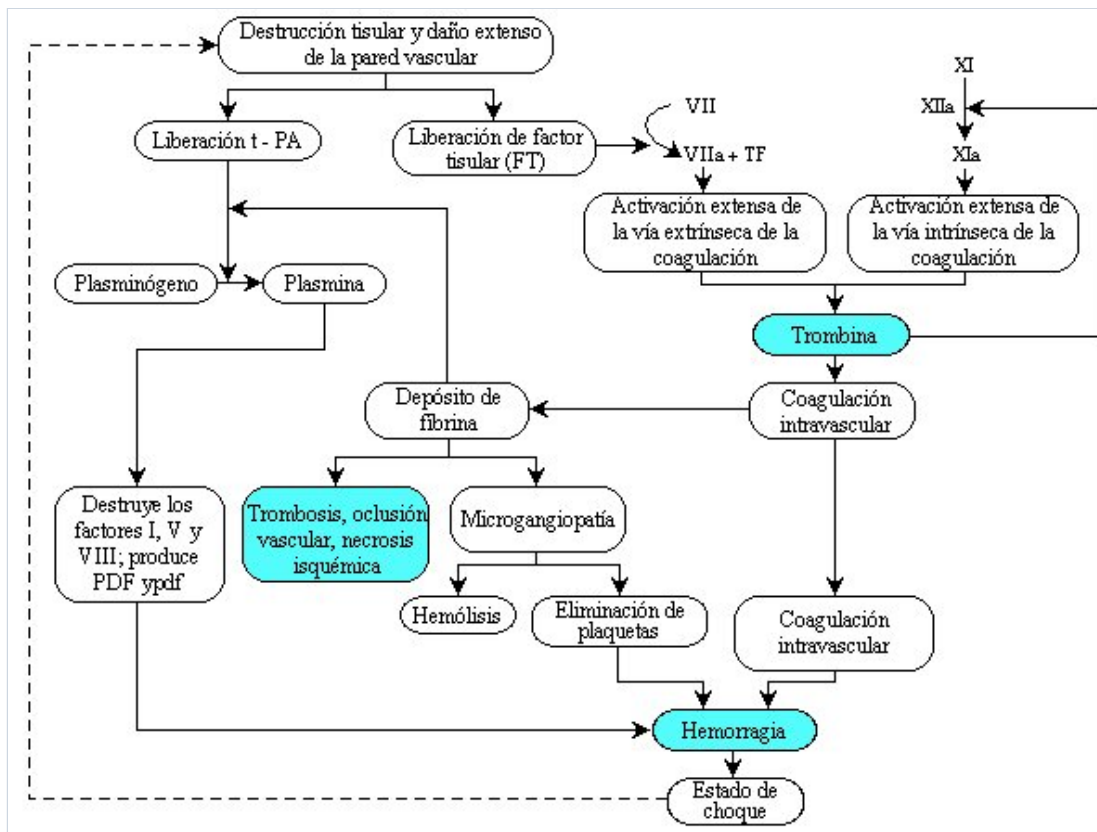


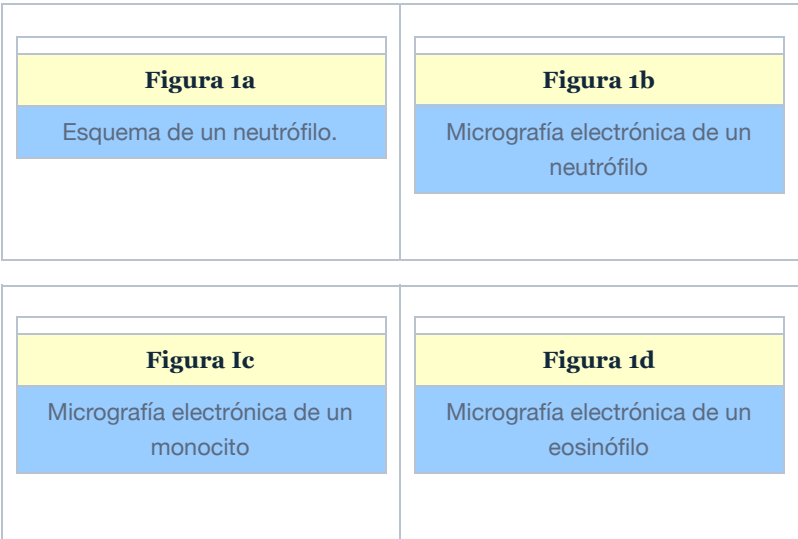
Figura 9 Coagulación intravascular diseminada Este algoritmo muestra la secuencia de eventos interactuantes que ocurren en la coagulación intravascular diseminada, un proceso que se inicia por destrucción tisular masiva y daño extenso a la pared vascular. Cualquiera de estos eventos puede producir suficiente trombina para superar los efectos moduladores de la AT-III y de los sistemas de proteínas C y S. La función amplificadora autocatalítica de la trombina intensifica la situación al activar procoagulantes y plaquetas, lo que al final causa coagulación intravascular no controlada y fibrinólisis relacionada con la generación de productos de degradación de fibrinógeno y fibrina (PDF y pdf). Los pacientes afectados pueden sufrir hemólisis, trombosis, o ambas, dependiendo del estado de equilibrio logrado en la activación de los procoagulantes y la depleción de los mismos, aunado a la acción de la plasmina.

Trastornos no malignos de los leucocitos

VII TRASTORNOS NO MALIGNOS DE LOS LEUCOCITOS

DR. HARVEY J. COHEN, PH.D.

Los leucocitos, o glóbulos blancos, son las células que protegen al organismo contra la invasión por microorganismos. Existen dos tipos de leucocitos: los linfocitos, que son responsables de la producción de anticuerpos, la inmunidad mediada por células y la producción de moléculas secretadas que alteran la reactividad inmunológica, y los fagocitos, que son responsables de la ingestión de microorganismos y otros antígenos particulados. Los neutrófilos, los monocitos, los macrófagos y los eosinófilos y basófilos son todos fagocitos [ver figura 1]. Aunque suele referirse a los neutrófilos como granulocitos, todas las células fagocíticas contienen gránulos citoplásmicos característicos.



Pueden ocurrir trastornos no malignos tanto en el número como función de los leucocitos. Los padecimientos del número y función de las células fagocíticas y del número de los linfocitos se analizan en esta sección, los trastornos de la función linfocitaria se analizan en otro capítulo.

Indicaciones de la presencia de un trastorno de una célula fagocítica

Debido a que los fagocitos, especialmente los neutrófilos, representan la línea de defensa contra los microorganismos invasores, los trastornos en el número o función de estas células suelen causar una mayor susceptibilidad a la infección. Debe sospecharse un trastorno cuantitativo o cualitativo de las células fagocíticas siempre que un paciente tenga infecciones frecuentes, más severas o causadas por organismos no habituales, como *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia* y *Aspergillus*. Estas infecciones con frecuencia afectan la piel, los pulmones, el hígado y las mucosas. Las infecciones que requieren tratamiento antibiótico prolongado o que no parecen responder a los antibióticos adecuados sugieren también la existencia de un defecto en los fagocitos.

DETERMINACION DE LA CUENTA DE LEUCOCITOS

La cuenta de leucocitos es uno de los estudios más simples e importantes para evaluar al paciente con sospecha o propensión a una infección. Aunque este estudio es fácil de realizar en forma manual, la mayoría de los laboratorios emplean ya técnicas automatizadas de cuenta celular. Debe recordarse que aunque se usen técnicas manuales o automatizadas, se cuentan todas las células nucleadas, incluyendo a los eritrocitos nucleados. Por lo tanto, la cuenta verdadera de leucocitos (que casi siempre se proporciona con número de células en miles por milímetro cúbico de sangre) puede determinarse solo si primero se determina el porcentaje de eritrocitos nucleados y se corrige la cuenta con la siguiente fórmula:

Cuenta de leucocitos	=	No. de células nucleadas en sangre	x	$\frac{(100 - \% \text{ de eritrocitos nucleados})}{100}$

La cuenta normal de leucocitos varía de 4,300 a 10,000/mm³, con un promedio de 7,000/mm³ [ver tabla 1].

Tabla 1 Valor normales de leucocitos en sangre periférica			
Tipo celular	Células/mm ³ *		Porcentaje de la cuenta diferencial total
	Promedio	Rango	
• Todos los leucocitos	7,000	3,000-10,000	100
• Neutrófilos totales	4,000	1,800-7,200	55
◦ Neutrófilos en banda	500	100-2,000	10
◦ Neutrófilos segmentados	3,500	1,000-4,000	45
• Linfocitos	2,500	0-700	36
• Monocitos	450	0-150	6
• Eosinófilos	150		2
• Basófilos	30		1

* Para calcular el número de células /L, multiplique por 10⁶.

DETERMINACION DE LA CUENTA ABSOLUTA DE NEUTROFILOS

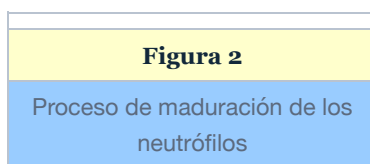
La cuenta absoluta de neutrófilos se determina multiplicando el total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos maduros y formas en banda. Debido a que cada tipo de leucocito está regulado en forma independiente y tiene una función diferente en el organismo, es más adecuado usar la cuenta absoluta de neutrófilos que el porcentaje de neutrófilos para establecer las alteraciones.

Neutrófilos

Los neutrófilos son los fagocitos más abundantes en la circulación, pero realizan sus funciones más importantes en los tejidos, en donde actúan como primera línea de defensa contra las infecciones por bacterias y hongos. También causan el daño tisular que se observa en la infección y en procesos inflamatorios asociados con enfermedades como artritis o trastornos intestinales.

PRODUCCION DE NEUTROFILOS

Los neutrófilos y las otras células fagocíticas derivan de un progenitor común que también da origen a los eritrocitos, plaquetas y otros leucocitos.¹ Esta célula progenitora está presente en la médula ósea y en concentraciones menores en sangre periférica. La proliferación y diferenciación de los neutrófilos es estimulada por dos citocinas relativamente específicas: el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G). El FEC-GM estimula una célula progenitora para diferenciarse en granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) y monocitos-macrófagos.² El FEC-G estimula a las células progenitoras para diferenciarse en neutrófilos³ [ver figura 2]. En la actualidad las técnicas recombinantes hacen posible administrar estos factores de crecimiento para estimular el crecimiento de las células fagocíticas en varios estados patológicos.



El ciclo de vida del neutrófilo incluye la fase en la médula ósea, en sangre y en los tejidos. La producción de neutrófilos en la médula ósea tarda alrededor de 10 a 14 días, y la médula ósea produce alrededor de 60 a 400 x 10⁷ neutrófilos/kg/día. La mayoría del reservorio corporal de neutrófilos se encuentra en la médula ósea. El compartimiento mitótico, que contiene alrededor del 20 por ciento del reservorio total, consiste en mieloblastos (los primeros precursores de neutrófilos que son reconocibles desde el punto de vista morfológico), los promielocitos y los mielocitos.⁵ El reservorio posmitótico contiene alrededor de 70 por ciento de los neutrófilos del organismo y consiste en metamielocitos, bandas y neutrófilos maduros. En ocasiones se denomina a los neutrófilos y bandas de la médula ósea el compartimiento de almacén o la reserva medular.

La sangre periférica contiene menos de 10 por ciento de los neutrófilos del organismo, que se dividen en proporción semejante entre el componente circulante y el de marginación. Al madurar, los neutrófilos pueden migrar de la médula ósea a la sangre en parte por la mayor capacidad de deformación de su membrana de superficie. La migración es resultado de interacciones complejas entre las células maduras y las células

endoteliales que cubren la membrana basal de los sinusoides de la médula ósea. Estas interacciones están influenciadas por citocinas específicas y componentes del complemento.^{6,7} La liberación de neutrófilos de la médula ósea puede causar la duplicación o triplicación de la cuenta de neutrófilos tres a cinco horas después de que se presenta el estímulo apropiado.⁷ Las células del componente de marginación pueden entrar a la circulación en forma casi inmediata ante el efecto de epinefrina endógena o exógena, duplicando con rapidez la cuenta de neutrófilos.⁸ La demarginación es reversible, por lo general 30 a 60 minutos después de que se retira el estímulo. La vida media de los neutrófilos en sangre periférica es de alrededor de seis a 10 horas.^{4,5}

La migración de los neutrófilos hacia los tejidos ocurre por diapedesis entre las células del endotelio capilar y por penetración de la membrana basal como resultado de la estimulación por citocinas y otros factores (ver adelante). Por lo general se considera que los neutrófilos mueren por apoptosis, o muerte celular programada.⁸ Ciertas citocinas, como el FEC-G, el FEC-GM y el interferón, pueden retrasar la apoptosis y aumentar la supervivencia de los neutrófilos en los sitios de inflamación o infección.⁹ Existe cierta evidencia de que la lactoferrina producida por los gránulos específicos de los neutrófilos pueden causar inhibición de la producción de neutrófilos.

ESTRUCTURA DEL NEUTROFILO

Al madurar los precursores neutrófilos, ocurre condensación de la cromatina nuclear y los nucleolos se vuelven indistinguibles. Ocurre un proceso de segmentación nuclear, que causa la formación de un promedio de tres lóbulos nucleares por neutrófilo [ver figura 1]. El citoplasma del neutrófilo maduro contiene muy poco retículo endoplásmico, pero los neutrófilos son aún capaces de realizar cierta síntesis proteica (ver adelante). Las mitocondrias son escasas y el glucógeno es abundante. Estas observaciones se relacionan con el hecho de que el metabolismo energético del neutrófilo es principalmente glucolítico y anaeróbico, causando producción de lactato.

Los gránulos primarios, que contienen enzimas lisosomales y mieloperoxidasa (MPO)¹⁰ se producen en las fases de mieloblasto y promielocito del ciclo vital del neutrófilo, y se hacen aparentes al madurar las células. Los gránulos secundarios, que se producen sobre todo durante la fase de mielocito, son menos densos que los primarios y contienen lactoferrina, proteína fijadora de vitamina B₁₂ y citocromo b₅₅₈.^{11,12} Estos gránulos no se tiñen con Wright-Giemsa, un dato que permite distinguirlos de los eosinófilos y basófilos en el microscopio de luz. También se encuentran gránulos terciarios en los neutrófilos maduros, son más pequeños que los primarios y secundarios y contienen fosfatasa ácida, arilsulfatasas y glucosaminoglucanos sulfatados, pero no MPO. Otras estructuras presentes en los neutrófilos son vesículas que pueden contener hidrolasas, como lactasas, fosfatasa alcalinas y componentes de la oxidasa de NADPH.¹³

El citoesqueleto del neutrófilo está compuesto de microtúbulos y microfilamentos que son indispensables para su función fagocítica. Los microtúbulos se encuentran cerca del aparato de Golgi y pueden ser factores importantes en el transporte de vesículas. Los microfilamentos, que consisten principalmente en polímeros de actina, se dispersan por todo el citoplasma. Los neutrófilos circulantes son esféricos y tienen algunas proyecciones citoplásmicas. Sin embargo, cuando se activan los neutrófilos los microfilamentos se mueven hacia la periferia y su distribución se vuelve asimétrica, causando una célula con aspecto polar.¹⁴

FUNCION DE LOS NEUTROFILOS

La principal función de los neutrófilos es responder con rapidez a la invasión del organismo por microbios al moverse hacia su localización, reconocerlos, engullirlos y finalmente destruirlos. Este proceso crítico de defensa del huésped, denominado fagocitosis, puede subdividirse en forma artificial en los siguientes componentes: adherencia, migración (o quimiotaxis), reconocimiento, ingestión, degranulación, metabolismo oxidativo y destrucción bacteriana [ver figura 3]. Además, en la actualidad se considera que la producción y respuestas de las citocinas son parte del proceso. Aunque estos componentes de la fagocitosis se analizarán por separado, muchos tienen características comunes, y los eventos no siempre ocurren en la secuencia descrita.

Figura 3
Respuesta del neutrófilo a la invasión bacteriana

Adherencia

Los neutrófilos no contienen cilios, por lo que no tienen motilidad innata. Para que los neutrófilos se muevan hacia un sitio inflamatorio deben estar en contacto con la pared de un vaso. Alrededor del 50 por ciento de los neutrófilos en la sangre se encuentran en el reservorio de marginación, fijos de modo laxo a las paredes capilares. El contacto entre los neutrófilos y las paredes de los vasos sanguíneos ocurre en forma aleatoria, pero puede aumentar si disminuye el flujo de los capilares. Este contacto permite la unión de baja afinidad de una glucoproteína de superficie del leucocito, como sialil-Lewis^x (sLe^x), a una proteína de adherencia, como la P-selectina, en la superficie de las células endoteliales capilares¹⁵ [ver figura 4]. Las fuerzas de cizalla que actúan sobre el neutrófilo causan la unión y liberación alterna del complejo sLe^x-P-selectina, que a su vez produce que el neutrófilo ruede. La invasión bacteriana o la producción y liberación secundaria de citocinas causa mayor expresión en la P-selectina sobre la superficie de las células endoteliales, lo que permite que más neutrófilos se unan a las células endoteliales y se muevan de esta manera.¹⁶

Figura 4
Salida de los neutrófilos de la sangre periférica

Una familia de proteínas de superficie del neutrófilo llamada integrinas b₂ facilitan la adhesión. Las tres proteínas de esta familia están formadas por una subunidad b idéntica y diferentes subunidades alfa (alfa₁, alfa₂ y alfa₃). Cuando los neutrófilos son activados por quimioatrayentes, ocurre un cambio en el número¹⁷ y estructura¹⁸ de las integrinas, causando aumento en la afinidad de estas proteínas por las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) sobre la superficie de las células endoteliales. Además, las citocinas estimulan con frecuencia la expresión de ICAM sobre la superficie de las células endoteliales.¹⁹ Estos procesos causan la unión de alta afinidad de neutrófilos activados a células endoteliales y la adhesión de las dos células.

Quimiotaxis

La quimiotaxis (movimiento dirigido), primera característica que permitió distinguir a los fagocitos de otras células, fue observada por Metchnikoff, y participa en la migración de los fagocitos desde el torrente sanguíneo hacia los sitios extravasculares de inflamación. Ocurre cuando los neutrófilos detectan ciertos ligandos, denominados quimiotácticos, en concentraciones muy bajas (v.gr., 10^{-10} a 10^{-9} mol/L) y siguen los gradientes de concentración hacia los sitios de generación o expresión de estas sustancias. Cuando están fijos a las paredes capilares por integrinas β_2 e ICAM endoteliales, los neutrófilos reptan a lo largo de las paredes y sufren diapedesis entre las células endoteliales. La diapedesis puede ocurrir porque estas uniones entre las células endoteliales son más laxas, quizá por la sustitución de ligandos de células endoteliales (v.gr., molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial - 1[PECAM-1]) por ligandos neutrófilos análogos,²⁰ y por la adhesión posterior de integrinas a las ICAM endoteliales. Los neutrófilos penetran en la membrana basal subendotelial para alcanzar el organismo invasor o el estímulo inflamatorio. Para permitir que los neutrófilos pasen a través de la membrana basal y se muevan hacia el tejido, enzimas proteolíticas e hidrolíticas que fueron liberadas de los gránulos de los neutrófilos en respuesta a los quimiotácticos digieren parte de la membrana basal.

Las interacciones reversibles de las actinas entre sí y con otras proteínas estructurales son responsables del movimiento de los neutrófilos.²¹ La actina constituye alrededor del 10 por ciento del contenido proteico de los neutrófilos. Dentro de las células, los cambios en la configuración de la actina, la formación de redes ramificadas como resultado de la interacción de la actina con proteínas fijadoras y la conexión de los polímeros de actina a la membrana celular provocan cambios característicos en la forma del neutrófilo que se asocian con activación y movimiento del mismo. Los filamentos de actina son polares, con un extremo principal que tiene gran afinidad por monómeros. El aumento en el calcio y el diacilglicerol intracelulares inhiben el ensamble y promueven el desensamble de las moléculas. Se ha sugerido que el movimiento de la miosina-1 a lo largo de los filamentos de actina empuja a la membrana celular hacia adelante.²²

Reconocimiento e ingestión

En el sitio de infección o inflamación, los neutrófilos responden al estímulo a través de sus receptores opsonina de superficie, esto es, los receptores Fc y C3b. Los receptores Fc tienen una gran afinidad por la IgG en complejos con antígenos o en su forma polimerizada. Los receptores C3b reconocen moléculas de C3b que se han unido a partículas como resultado de la activación del complemento. Se desarrolla una vesícula fagocítica alrededor de las partículas opsonizadas por medio de pseudópodos que las rodean y finalmente se fusionan. Este movimiento es análogo a la quimiotaxis. La interacción de las opsoninas con sus receptores respectivos causa también cambios en la forma de la célula, inicio de la degranulación y activación del estallido respiratorio asociado con la fagocitosis.

Degranulación

Los neutrófilos contienen muchos gránulos de diversos tipos [ver antes, Estructura de los neutrófilos]. Estos gránulos contienen tanto proteínas hidrolíticas (como proteasas, glucosidasas y fosfatasas) como proteínas bactericidas (como proteínas catiónicas, defensinas, lisozima, MPO y lactoferrina). Muchas de las proteínas pueden encontrarse en más de un tipo de gránulo.

Cuando un neutrófilo está en estado de reposo, los gránulos se encuentran en movimiento continuo y son separados de la membrana plasmática por la estructura submembrana de actina polimerizada. Cuando el

neutrófilo se activa por interacción con quimiotácticos o partículas opsonizantes, la estructura submembrana cambia, permitiendo que los gránulos se pongan en contacto con la membrana plasmática. Ocurre fusión de las membranas de los gránulos con la membrana plasmática, liberando proteínas granulares. Las proteínas de la membrana de los gránulos se vuelven parte de la membrana plasmática y son componente importante de las integrinas (ver antes) y del sistema NADPH oxidasa (ver adelante). La activación de los receptores de opsoninas causa liberación de los gránulos principales, mientras que la activación por quimiotácticos produce principalmente liberación de proteasas e hidrolasas de los gránulos.

El proceso de degranulación es estimulado por el aumento en el calcio intracelular que ocurre con la activación del neutrófilo. Los eventos moleculares que causan fusión de la membrana de los gránulos probablemente incluyen a las proteínas citosólicas denominadas anexinas, que se fijan a fosfolípidos y promueven la fusión en respuesta a una mayor concentración de calcio y diacilglicerol.²³

Metabolismo oxidativo

Los granulocitos en reposo son principalmente células aneróbicas que contienen pocas mitocondrias y que dependen de la glucólisis anaeróbica para la producción de trifosfato de adenosina (ATP).²⁴ Aunque la quimiotaxis, la ingestión y la degranulación requieren energía, también se realizan en un medio anaeróbico. Sin embargo, la mayoría de los procesos de destrucción bacteriana requieren de consumo de oxígeno por el neutrófilo. De acuerdo con esto, la activación de la membrana del neutrófilo por partículas opsonizantes, y en menor grado por quimiotácticos, se asocia con un cambio rápido (en 15 segundos a un minuto) en el metabolismo de los neutrófilos, para consumir oxígeno. Dependiendo del estímulo, este proceso, denominado estallido respiratorio u oxidativo, dura 15 a 30 minutos.²⁵

El estallido respiratorio ocurre como resultado de la activación de la oxidasa de NADPH en la membrana plasmática.²⁶ Cuando el neutrófilo está en estado de reposo, los componentes de esta oxidasa se localizan en la membrana plasmática, las membranas de los gránulos y el citosol. Las membranas contienen dos proteínas, gp91^{phox} y p22^{phox},^{27,28} que forman un hueco hem; también contienen otras dos proteínas.^{29,30} El citosol contiene una proteína p47,³¹ y una p67,³² y proteínas que no se han caracterizado por completo aún. Cuando el neutrófilo se activa, las diversas proteínas del citosol se asocian, la proteína p47 sufre fosforilación y las proteínas se traslocan a la membrana plasmática.^{33,34} También las membranas de los gránulos se movilizan hacia la membrana plasmática. Estas traslocaciones producen un complejo que puede oxidar NADPH o NADP intracelular y reducir oxígeno en un electrón a superóxido en la superficie externa de la membrana plasmática. El NADPH se regenera a través de la vía de hexosa monofosfato, también conocida como la vía de la pentosa fosfato. La activación de la vía de hexosa monofosfato causa también la formación de bióxido de carbono.

En forma espontánea o en presencia de dismutasa de superóxido ocurre dismutación del superóxido. El peróxido de hidrógeno es metabolizado a través del ciclo del glutatión, requiriendo glutatión reducido, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y NADPH adicional. El peróxido de hidrógeno puede interactuar con superóxido en presencia de hierro para producir radicales hidróxilo y oxígeno simple, que son muy tóxicos. Además, el peróxido de hidrógeno y el cloruro se combinan en presencia de la MPO liberada en las vesículas fagocíticas para producir hipoclorito, que también es bactericida. Por último, en las vesículas fagocíticas se forman otras especies reactivas, como las cloraminas. Además de tener actividad bactericida, estos productos del estallido respiratorio pueden causar daño tisular cuando son liberados de los neutrófilos, y también contribuyen a la terminación del estallido

respiratorio al inactivar a la NADPH oxidasa.

Destrucción bacteriana

Los productos del estallido respiratorio destruyen la integridad de la membrana de la bacteria, destruyendo así al organismo. Aunque la liberación de las proteínas bactericidas de los gránulos de los neutrófilos también es responsable de la muerte de algunas especies de bacterias, la mayoría de la destrucción parece ocurrir por actividad de la oxidasa de NADPH. El proceso de destrucción bacteriana por los neutrófilos es un evento intracelular, in vitro tarda 30 a 90 minutos.

Respuestas a y producción de citocinas

Los factores de crecimiento que afectan la producción de neutrófilos, como el FEC-GM y el FEC-G, también afectan su función. Estas citocinas aumentan la supervivencia y aumentan la actividad de la oxidasa de NADPH dependiente de estímulo.³⁵ También pueden afectar la quimiotaxis.³⁶ El interferón alfa, el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), la interleucina-8 (IL-8) y otras citocinas que modifican la función de los neutrófilos en diversas maneras pueden tener importancia fisiológica.³⁷ Aunque los neutrófilos contienen muy pocas ribosomas, pueden responder a los estímulos bacterianos sintetizando y secretando IL-1 y FNT-alfa.³⁸ Además, pueden producir IL-6 y FEC-G en respuesta al FEC-GM.³⁹ La IL-8, que es un quimiotáctico de neutrófilos, también aumenta en respuesta a estímulos inflamatorios, favoreciendo la quimiotaxis.⁴⁰

TRASTORNOS EN EL NUMERO DE NEUTROFILOS

Neutrofilia

La neutrofilia, o granulocitosis, se define como una cuenta de neutrófilos mayor de dos desviaciones estándar del promedio. Para los adultos, la cuenta promedio de neutrófilos es de 4,400/mm³, y se define neutrofilia como una cuenta mayor de 7,700/mm³. En la práctica, ocurre neutrofilia clínicamente significativa (i.e., una respuesta que sugiera la presencia de inflamación, infección o un trastorno hematológico primario) cuando la cuenta de neutrófilos es mayor de 10,000/mm³. La neutrofilia se considera primaria cuando no es causada por ninguna otra enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los casos de neutrofilia son secundarios, ocurriendo en respuesta a otros procesos patológicos. Una cuenta de leucocitos mayor de 30,000 a 50,000/mm³ con predominio de neutrófilos indica la presencia de una reacción leucemoide.

Neutrofilia primaria La neutrofilia primaria puede ocurrir en pacientes con padecimientos mieloproliferativos, como la leucemia mieloide crónica (LMC). La LMC se asocia con la presencia de cromosoma Philadelphia (Ph¹) en las células de la médula ósea y baja actividad de la fosfatasa alcalina de los neutrófilos. Se han descrito neutrofilias hereditarias e idiopáticas, que son benignas y bastante raras. Además, se ha asociado neutrofilia con algunas alteraciones congénitas, por ejemplo, los niños con síndrome de Down pueden tener una reacción leucemoide temporal^{41,42} que debe distinguirse de la leucemia congénita. La neutrofilia también se ha asociado con urticaria familiar por frío, incluye infiltración neutrofílica en la erupción y por lo general se presenta 10 horas después de la exposición al ambiente frío.⁴³ Por último, se observa neutrofilia en pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL).⁴⁴ Este trastorno se asocia con alteraciones en las integrinas de los neutrófilos o del antígeno sLe^x.

Neutrofilia secundaria La neutrofilia secundaria se observa con frecuencia en pacientes con infecciones bacterianas. Ocurre neutrofilia y aumento en la cuenta de bandas cuando se producen y liberan neutrófilos de la médula ósea en respuesta al factor estimulador de colonias generado por la endotoxina u otros productos bacterianos. La presencia de granulaciones tóxicas y de cuerpos de Döhle en los neutrófilos sugiere, pero no demuestra, la presencia de infección. La inflamación crónica, como la que ocurre con el tabaquismo o la necrosis tisular, puede producir una neutrofilia moderada que puede ser indistinguible de la asociada con infección.

La neutrofilia secundaria puede ser aguda o crónica. Los eventos estresantes agudos pueden causar neutrofilia⁴⁵ cuando se liberan neutrófilos del compartimiento de marginación por la epinefrina endógena.⁴⁶ También se ha asociado neutrofilia aguda con estados postictales y ejercicio.⁴⁷ Ciertos medicamentos, como los esteroides y los agonistas beta-adrenérgicos pueden producir neutrofilia aguda al inducir la liberación de neutrófilos de la médula ósea⁴⁸ y del compartimiento de marginación, respectivamente.

El litio produce neutrofilia crónica al estimular la producción de factores estimuladores de colonias. También puede ocurrir neutrofilia crónica en pacientes con neoplasias no hematológicas, como el cáncer de pulmón de células grandes,⁴⁹ y en los que el cáncer ha metastatizado a la médula ósea.⁵⁰ Las personas asplénicas y las que tienen bazos no funcionales (v.gr., pacientes con anemia de células falciformes) suelen tener neutrofilia crónica moderada.⁵¹ Además, las personas que tienen estimulación de la médula ósea secundaria a anemia hemolítica o trombocitopenia suelen tener neutrofilia crónica asociada.

Evaluación de la neutrofilia La neutrofilia se asocia con más frecuencia con inflamación crónica e infecciones bacterianas o de otro tipo. El tabaquismo es una de las causas más frecuentes de neutrofilia. Si no parece existir infección o si la neutrofilia tiene más de varias semanas, el clínico debe considerar la posibilidad de una enfermedad mieloproliferativa. La presencia de metamielocitos y mielocitos en sangre, esplenomegalia y baja actividad de fosfatasa alcalina en los neutrófilos sugieren LMC. Una actividad de fosfatasa alcalina en neutrófilos alta y los cuerpos de Döhle sugieren un proceso infeccioso.

Si la neutrofilia del paciente no puede atribuirse a infección, inflamación o medicamentos, está justificado realizar aspiración y biopsia de médula ósea, junto con análisis cromosómico de la médula ósea y cultivo en busca de agentes infecciosos. Los resultados de estos procedimientos permitirán al clínico hacer el diagnóstico de LMC u otra enfermedad mieloproliferativa, infección granulomatosa, trastorno inflamatorio o cáncer metastásico. Si no se determina la causa en una persona por lo demás sana, debe pensarse en el diagnóstico de neutrofilia idiopática o familiar. El clínico debe tener en cuenta que el 2.5 por ciento de las personas normales tiene una cuenta de neutrófilos que está más allá del 95 por ciento de intervalo de confianza para el valor normal.

Neutropenia

La neutropenia es de mayor preocupación que la neutrofilia, y quizá es un problema más serio porque los neutrófilos son la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. La neutropenia se define como una cuenta de neutrófilos menor de dos desviaciones estándar por debajo del promedio normal, que equivale a menos de $1,800/\text{mm}^3$, aunque este valor debe modificarse a alrededor de $1,000/\text{mm}^3$ para los afroamericanos y los judíos Yemenitas.^{52,53} Aunque estos parámetros definen a la neutropenia clínicamente importante, no ocurren infecciones significativas a menos que la cuenta de neutrófilos sea menor de $500/\text{mm}^3$ en la mayoría de las

personas o hasta menor de 200/mm³ en otros. En pacientes que tienen neutropenia causada por aumento en la destrucción de los neutrófilos, el grado de neutropenia no necesariamente correlaciona con un mayor riesgo de infección.

En pacientes con neutropenia aislada, las infecciones son poco frecuentes y afectan principalmente a la piel y los tejidos como la mucosa oral, pulmones y senos paranasales. En pacientes con neutropenia asociada con monocitopenia (v.gr., en pacientes con anemia aplásica, leucemia o mielodisplasia, y en los que acaban de recibir quimioterapia), las infecciones son muy frecuentes e incluyen sepsis y otras infecciones sistémicas. Además, las infecciones de la piel cuando existe neutropenia aislada se deben principalmente a estafilococos, mientras que cuando existen citopenias más severas y combinadas (v.gr., como después de recibir quimioterapia) participan más los organismos gram negativos. El tipo de infección que ocurre en un estado neutropénico también se relaciona con defectos concomitantes en las barreras físicas (v.gr., infecciones por *Staphylococcus epidermidis* en la piel y por *Escherichia coli* en la mucosa gastrointestinal) y está muy influenciada por el uso de antibióticos.

Fisiopatológicamente, la neutropenia puede ser causada por producción disminuida o ineficaz de neutrófilos en la médula ósea, secuestro de los mismos a lo largo de las paredes vasculares o mayor destrucción periférica. Sin embargo, con frecuencia coexiste más de un mecanismo. Al igual que en el caso de la neutrofilia, la neutropenia suele clasificarse como intrínseca (primaria) o adquirida (secundaria), dependiendo de si es causada por defectos conocidos o supuestos en los neutrófilos [ver tabla 2] o asociada con otras alteraciones. Las neutropenias adquiridas incluyen neutropenia asociada a infecciones, neutropenia inducida por medicamentos, neutropenias autoinmunes, isoinmunes y aloinmunes, neutropenia idiopática crónica y neutropenias asociadas con linfocitosis T-g, aplasia pura de leucocitos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y esplenomegalia. Debido a que las neutropenias adquiridas son mucho más comunes que las intrínsecas, se analizan con mayor detalle.

***Tabla 2* Trastornos intrínsecos de los neutrófilos que causan neutropenia**

Trastorno	Herencia	Características clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
Neutropenia congénita severa (también conocida como agranulocitosis genética infantil síndrome de Kostmann)	AR, E	Desde el nacimiento, infecciones respiratorias superiores, pulmonares hepáticas y cutáneas, anemia leve, trombocitosis, sistema inmunológico normal, posible desarrollo de leucemia	Neutropenia severa selectiva, promielocitos en la médula ósea pero pocas células maduras, eosinófilos en la médula ósea cromosomas normales, posible defecto en el receptor del FEC-G	FEC-G (eficaz en la mayoría de los casos, trasplante de médula, antibióticos profilácticos)
Neutropenia congénita (también conocida como neutropenia congénita benigna o de la infancia)	AD, AR, E	Semejante pero menos grave que la neutropenia congénita severa, puede ser asintomática	Semejante pero menos grave que la neutropenia congénita severa	FEC-G, pero por lo general no se requiere tratamiento
Mielocatexis	AD, E	Infecciones recurrentes, leucopenia y neutropenias severas	Celularidad de la médula normal, con neutrófilos en vía de maduración, con frecuencia binucleados	FEC-G
Neutropenia cíclica (también conocida como hematopoyesis cíclica)	AD, E	Oscilaciones en las cuentas de células en sangre, sobre todo en las de neutrófilos y monocitos	Las BH seriadas muestran neutropenia severa que recurre en forma regular, por lo general cada 21 días	FEC-G
Síndrome de Shwachman-Diamond	AR	Neutropenia con insuficiencia pancreática y en ocasiones con anemia o trombocitopenia	Neutropenia con mala absorción causada por deficiencia de enzimas pancreáticas, pruebas para fibrosis quística negativa	FEC-G, enzimas pancreáticas
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR, E	Infecciones recurrentes, albinismo parcial, síndrome linfoproliferativo, neutropenia, trombocitopenia	Granulos citoplásmicos gigantes, defecto en la migración de los neutrófilos y la destrucción bacteriana	Antibióticos, vitamina C, trasplante de médula ósea
Síndromes de disgenesia	AR, E	Desde el nacimiento, infecciones graves de	Neutropenia, hipogamaglobulinemia,	Trasplante de médula ósea, tratamiento con

reticular e inmunodeficiencia congénita con neutropenia		leucopenia severa	deficiencias de células B y T	inmunoglobulinas, FEC-G para la neutropenia
Disqueratosis congénita	AR	Infecciones severas, hiperpigmentación cutánea, uñas distróficas, leucoplaquia	Cambios cutáneos asociados con neutropenia severa	Antibióticos profilácticos

AR- autosómico recesivo, AD- autosómico dominante, E- casos esporádicos, FEC-G- factor estimulador de colonias de granulocitos, BH- biometría hemática

Neutropenia asociada a infección La neutropenia asociada a infecciones es la forma más común de neutropenia en los niños y con frecuencia se relaciona con infección viral. Comienza días después de inicio de la infección y, aunque suele resolverse en algunas semanas, dura hasta dos meses. La causa de esta forma de neutropenia incluye tanto menor producción como mayor destrucción de neutrófilos. El número de monocitos suele ser normal y, excepto en casos severos, la neutropenia no se asocia con una mayor susceptibilidad a infección bacteriana. Otras formas de neutropenia asociada a infecciones incluyen la neutropenia que se observa en pacientes con SIDA⁵⁴ (ver adelante) y la asociada con infección grave por ciertas bacterias, como *Salmonella* y otros bacilos gram negativos y *S. aureus*. Además, en lactantes con sepsis puede desarrollarse neutropenia muy grave que puede requerir transfusiones de granulocitos.⁵⁵

Neutropenia inducida por medicamentos La neutropenia inducida por medicamentos puede ser la forma más común de neutropenia en adultos.⁵⁶ Se han implicado muchos fármacos [ver tabla 3]. Los mecanismos fisiopatológicos pueden incluir menor producción de neutrófilos,⁵⁷ que se ejemplifica por el efecto dependiente de la dosis que se observa con las fenotiacinas, o reacción destructiva mediada por anticuerpos,⁵⁸ como ocurre en el caso del propiltiouracilo. La recuperación suele ocurrir varios días después de suspendido el medicamento, en los casos de neutropenia causada por menor producción de neutrófilos, la recuperación casi siempre va precedida por monocitosis.⁵⁹

***Tabla 3* Medicamentos asociados con neutropenia**

ANALGESICOS • Aminopirina • Dipirona ANTIBIOTICOS • Cefalosporinas • Cloranfenicol • Clindamicina • Doxiciclina • Flucitosina • Gentamicina • Griseofulvina • Isoniacida • Lincomicina • Metronidazol • Nitrofurantoína • Penicilinas • Rifampicina • Estreptomicina • Sulfonamidas • Vancomicina ANTICONVULSIVANTE • Carbamacepina • Etosuximida • Mefenitoía • Fenitoína • Primidona • Trimetadiona ANTIHIISTAMINICOS • Bromofeniramina • Cimetidina • Ranitidina • Tenalidina • Tripelenamina	ANTINFLAMATORIO • Fenoprofén • Sales de oro • Ibuprofén • Indometacina • Fenilbutazona ANTIMALARICOS Amodiquina • Dapsone • Hidroxicloroquina • Pirimetamina • Quinina ANTITIROIDEOS • Carbimazol • Metimazol • Metiltiouracilo • Perclorato de potasio • Propiltiouracilo CARDIOVASCULARES • Captopril • Diazóxido • Hidralacina • Metildopa • Pindolol • Procainamida • Propranolol • Quinidina DIURETICOS • Acetazolamida • Bumetanide • Clorotiacida • Clortalidona • Hidroclorotiacida • Matazolamida • Espironolactona	HIPOGLUCEMIANTES • Cloropropamida • Tolbutamida FENOTIACINAS • Cloropromacina • Metilpromacina • Proclorperacina • Promacina • Tioridacina • Trifluoperacina • Trimepracina SEDANTES Y NEUROFARMACOS • Clorodiacepóxido • Clozapina • Desipramina • Diacepam • Imipramina • Meprobamato • Metoclopramida DIVERSOS • Alopurinol • Colchicina • Etanol • Levamisol • Levodopa • Penicilamina

Neutropenia autoinmune La neutropenia autoinmune ocurre como un fenómeno aislado o secundario a otros trastornos autoinmunes.⁶⁰ También puede ser causada por infección⁶¹ o tratamiento con ciertos medicamentos.⁶² En pacientes con síndrome de Evans, se asocia con trombocitopenia inmune y en ocasiones con anemia hemolítica. Los pacientes con neutropenia autoinmune suelen tener neutropenia moderada a severa acompañada de monocitosis. La celularidad de la médula ósea está aumentada, con una disminución relativa en el número de precursores tardíos de neutrófilos. Se observa esplenomegalia en alrededor del 50 por ciento de los pacientes. Se han detectado anticuerpos antineutrófilo específicos, por lo general de tipo IgG o IgM, en muchos pacientes con esta enfermedad, y en algunos pacientes se han demostrado complejos inmunes circulantes. También se han detectado anticuerpos antineutrófilo en pacientes con lupus eritematoso generalizado y síndrome de Felty.⁶³ En estos últimos se han implicado a las células T supresoras en la mediación de la neutropenia.

Neutropenia isoimmune y aloimmune En neonatos puede ocurrir neutropenia moderada a severa secundario a la transmisión de anticuerpos IgG de la madre al infante. La incidencia de neutropenia isoimmune se ha calculado en dos por 1,000 nacimientos.⁶⁴ El niño puede sufrir sepsis o estar asintomático. Puede ser difícil distinguir la neutropenia isoimmune de la asociada con sepsis en el recién nacido. Se detectan anticuerpos antineutrófilo en el suero del niño y de la madre, pero con frecuencia muestran especificidad para los neutrófilos del padre y no de la madre.⁶⁵ La neutropenia suele resolverse en 12 a 15 semanas. Puede también ocurrir neutropenia aloimmune en el recién nacido como resultado de la transferencia pasiva de anticuerpos de una madre con neutropenia autoinmune. La evolución clínica de la enfermedad es semejante a la de la neutropenia isoimmune.

Neutropenia asociada con linfocitosis T-g

Los pacientes con linfocitosis T-g (linfocitosis que incluye linfocitos granulares grandes) suelen tener neutropenia.⁶⁶ Estos pacientes tienen 50 a 60 años de edad, padecen infecciones recurrentes y pueden tener historia de artritis reumatoide y esplenomegalia. La cuenta de linfocitos es alta, pero rara vez es mayor de 20,000/mm³. El examen de la médula ósea muestra una médula normocelular con mayor número de linfocitos y detención de la línea mielóide en la fase de mielocito. La evolución de la enfermedad suele ser tórpidas, y los pacientes mueren por un trastorno linfoproliferativo o sepsis.⁶⁷ La linfocitosis es de origen clonal y puede ser maligna. La infusión intravenosa de g-globulina disminuye la cuenta de linfocitos y aumenta el número de neutrófilos.⁶⁸ El síndrome de Felty suele representar una variante de este padecimiento.

Neutropenia asociada con aplasia pura de leucocitos La aplasia pura de leucocitos es un padecimiento poco frecuente caracterizado por infecciones severas y neutropenia. En muchos casos se asocia con timoma. El examen de la médula ósea muestra ausencia casi total de precursores mieloides y un número normal de precursores eritroides y megacariocitos. La eliminación del timoma puede no ser suficiente para resolver la neutropenia. También puede observarse aplasia pura de leucocitos en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofén. La ciclofosfamida, los esteroides, la ciclosporina y la g-globulina intravenosa han sido todos eficaces para este trastorno.

Neutropenia asociada con síndrome de inmunodeficiencia adquirida Se desarrolla neutropenia en la mayoría de los pacientes con SIDA, y alrededor del ocho por ciento de las personas con prueba positiva para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que no tienen SIDA presentan también cifras bajas de neutrófilos.⁵⁴ El

número de neutrófilos suele disminuir en forma gradual, siguiendo a la disminución en la cuenta de linfocitos T CD4⁺ por meses o años. La neutropenia suele ser leve o moderada (i.e., los pacientes tienen de 500 a 1,500 neutrófilos/mm³). La neutropenia severa en pacientes con infección por VIH suele ser causada por los tratamientos farmacológicos u otros factores de complicación. La médula ósea suele ser hipercelular y contiene un mayor número de linfocitos. Se observan cambios displásicos en los granulocitos. A pesar de la hipercelularidad de la médula ósea, se cree que la hematopoyesis ineficaz es la causa de la neutropenia.

Neutropenia idiopática crónica La neutropenia idiopática crónica suele asociarse con una cuenta de neutrófilos de 200 a 500 /mm³, monocitosis asociada y una médula ósea que muestra actividad mieloide normal o aumentada, pero escasas células mieloides maduras.⁶⁹ La mayoría de los casos son adquiridos, pero algunos tienen patrón de herencia autosómico dominante. Los individuos con este trastorno suelen ser evaluados por vez primera como un hallazgo en una citología hemática de rutina al evaluar una infección. La evolución clínica del padecimiento es relativamente benigna. Los pacientes con neutropenia idiopática crónica suelen tener cuentas normales de neutrófilos durante las infecciones bacterianas, y pueden movilizar neutrófilos en respuesta al estímulo con prednisona.⁶⁹ La neutropenia idiopática crónica puede ser ocasionada por diversos factores y por lo general no requiere tratamiento porque las infecciones son raras y bien toleradas.

Neutropenia asociada con esplenomegalia La neutropenia puede asociarse con hiperesplenismo. En estos casos, casi nunca es tan severa como para causar infecciones. Se relaciona con marginación reversible de los neutrófilos en el bazo, por lo que no produce depleción corporal total de los mismos.

Evaluación y tratamiento de la neutropenia Cuando se encuentra que un paciente tiene neutropenia, debe realizarse una historia clínica (incluyendo antecedentes familiares) y examen físico para determinar si la neutropenia se ha asociado con mayor incidencia o severidad de la infección. Además, se obtendrá una citología hemática completa para establecer si la neutropenia se asocia con alguna otra alteración hematológica y si los neutrófilos tienen una estructura normal. La mayoría de las neutropenias aisladas son ocasionadas por medicamentos o virus. Por lo tanto, si el paciente está asintomático, deben suspenderse los medicamentos y se vigilará al paciente hasta por dos meses. Si la neutropenia no se resuelve o si el paciente tiene síntomas e historia de infecciones importantes, debe realizarse un estudio de médula ósea que incluya examen morfológico y análisis cromosómico. Cuando esté justificado, puede ser útil investigar anticuerpos antineutrófilo, pruebas para determinar otros tipos de disfunción inmunológica (como cuentas de células T y subgrupos), y medición de las concentraciones de inmunoglobulinas.

Debe instruirse a los pacientes con neutropenia leve crónica y a los que tienen neutropenia severa a realizar buen cuidado de la piel y cavidad oral, administrando antibióticos adecuados cuando ocurran infecciones. Para los pacientes con neutropenia severa debe considerarse el tratamiento profiláctico con antibióticos, como trimetoprim-sulfametoxazol y el uso de FEC o FEC-GM. Los pacientes con neutropenia y monocitopenia tienen riesgo muy alto de infección, en especial de sepsis, y deben ser vigilados en forma estrecha. Se ha realizado trasplante de médula ósea en pacientes con neutropenia severa, pero el advenimiento de la terapia con citocinas ha disminuido la frecuencia con la que se realiza este procedimiento.

TRASTORNOS DE LA FUNCION DE LOS NEUTROFILOS

En pacientes que tienen infecciones recurrentes, severas o poco frecuentes asociadas a número normal de

neutrófilos, debe considerarse la presencia de un trastorno funcional. Estos trastornos son causados por defectos en la adherencia, quimiotaxis, degranulación o metabolismo oxidativo de los neutrófilos [*ver tabla 4*].

Tabla 4 Trastornos seleccionados de la función de los neutrófilos

	Trastorno	Herencia	Características clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
<i>Defecto de adherencia</i>	Deficiencia de adhesión leucocitaria I	AR	Neutrofilia con infecciones severas recurrentes, no formación de pus, retraso en la separación del cordón umbilical	Menor adherencia y migración a neutrófilos, deficiencia de CD11/CD18	Trasplante de médula ósea, antibióticos
	Deficiencia de adhesión leucocitaria II	E quiza AR	Neutrofilia con infecciones recurrentes	Los neutrófilos no tienen Le ^x de superficie y tienen adherencia defectuosa	Trasplante de médula ósea, antibióticos
	Defecto de polimerización de la actina	AR,E	Infecciones recurrentes y graves	Defecto en la migración e ingestión de bacterias por los neutrofilos	Trasplante de médula ósea, antibióticos
<i>Defectos de los gránulos</i>	Síndrome de Chédiak-Higashi	AR, E	Infecciones recurrentes , albanismo parcial, síndrome linfoproliferativo, mneutropenia, trombocitopenia	Gránulos citoplásmicos gigantes, migración y destrucción bacteriana defectuosas por los neutrófilos	Antibióticos, vitamina C, trasplante de médula ósea
	Deficiencia específica de gránulos	E, quizá AR	Infecciones recurrentes, en especial de senos paranasales, pulmonares, cutáneas	Ausencia de gránulos específicos (secundarios) en los neutrófilos, migración y estallido respiratorio anormales	Antibióticos
<i>Defectos del estallido respiratorio</i>	Enfermedad granulomatosa crónica	AR o ligada al X	Abcesos recurrentes en piel, pulmón e hígado	Defecto severo en el estallido respiratorio de los neutrófilos, prueba de NBT, en alteración de una de cuatro subunidades de	Interferón gama, antibióticos

				la oxidasa de NADPH	
	Deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato	Ligada al X	Infecciones bacterianas recurrentes, anemia hemolítica	Menores niveles de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato	Antibióticos
	Deficiencia de mieloperoxidasa	AR	Leve, sin alguna, propensión a infecciones	Menores niveles de mieloperoxidasa	Por lo general no está indicado

AR-autosómico recesiva, E-casos esporádicos, sLe^x-sialil-Lewis^x, NBT- nitroazul de tetrazolio

El enfoque lógico para la evaluación de los pacientes con infecciones recurrentes, severas o poco frecuentes consiste en determinar primero si el paciente ha tenido realmente estas infecciones, si existe historia familiar de infección y en realizar un examen físico completo que incluya la búsqueda de evidencias de que existe una respuesta adecuada a la infección [ver figura 5]. La biometría hemática completa y el estudio de los granulocitos en un frotis puede mostrar neutropenia, deficiencia de gránulos específicos o síndrome de Chédiak-Higashi, o sugerir una alteración esplénica. Además, si existe anemia normocítica debe sospecharse deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6P) o de glutatión sintetasa. Es adecuado evaluar las inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE) y los componentes del complemento (C3 y CH50) para detectar deficiencia total o parcial aumento de IgE o consumo del complemento. Si todas estas mediciones son normales, se evaluará la función de los neutrófilos con nitroazul de tetrazolio (NBT), ensayos de producción de superóxido y de quimiotaxis. La prueba de NBT y el ensayo de superóxido pueden determinar si un paciente tiene enfermedad granulomatosa crónica (EGC), deficiencia severa de G6PD o un trastorno de la vía del glutatión. Los estudios quimotácticos pueden usarse para confirmar el síndrome de Chédiak-Higashi y defectos adquiridos. La deficiencia de adhesión leucocitaria I (DAL I) y II (DAL II) se diagnostica por citometría de flujo. Si los resultados de todas estas pruebas son normales, puede ser útil realizar estudios de ingestión con el suero y células del paciente y por medio de tinción de MPO. De esta manera pueden diagnosticarse todas las alteraciones funcionales de los neutrófilos conocidas, con frecuencia con ayuda de interconsultas especializadas y pruebas de laboratorio de experimentación.

Figura 5
Evaluación de la infección recurrente

Monocitos y macrófagos

Los monocitos y macrófagos tienen un papel muy importante en la homeostasis y el complemento, y aumentan la función de los neutrófilos en los mecanismos de defensa del huésped. Los monocitos y los macrófagos realizan funciones de mantenimiento en los tejidos, como remodelación ósea por osteoclastos después de una lesión⁷⁰ y fagocitosis esplénica de los eritrocitos viejos,⁷¹ y participan en la regulación inmunológica, interactuando con

células T y B durante la presentación de los antígenos.⁷² Además, los monocitos y los macrófagos ayudan a controlar las infecciones por micobacterias, parásitos, hongos y virus.⁷³⁻⁷⁶

DESARROLLO DE MONOCITOS-MACROFAGOS

Los monocitos se desarrollan a partir de células progenitoras en la médula ósea. La citocina responsable de dirigir estas células hacia el linaje monocito parece ser el factor estimulador de colonias de macrófagos (FEC-M), aunque también son importantes la IL-3 y el FEC-GM.⁷⁷ Una vez que la célula progenitora se diferencia hacia el linaje monocítico, se desarrollan los monoblastos y los promonocitos.

El monocito maduro [*ver figura 1*] es liberado casi de inmediato hacia la circulación. Como en el caso de los neutrófilos, los monocitos sanguíneos pueden encontrarse en reservorios circulantes y de marginación. Sin embargo, el número de monocitos en el reservorio de marginación es alrededor de 3.5 veces más grande que el circulante.⁷⁸ El monocito permanece en la circulación ocho a 72 horas antes de migrar hacia los tejidos. Después de la migración la célula se vuelve más grande y se convierte en un macrófago tisular al adquirir ribosomas, lisosomas, mitocondrias, retículo endoplásmico e inclusiones electrodensas.

FUNCION DE MONOCITOS Y MACROFAGOS

El sistema fagocito mononuclear incluye a los monoblastos, promonocitos, monocitos y macrófagos tisulares. Estos últimos son una población heterogénea de células con diferentes características morfológicas y funcionales dependiendo del tejido en el que resida. Los macrófagos alveolares, las células de Kupffer, los osteoclastos, los macrófagos peritoneales y esplénicos y las células de Langerhans son todos macrófagos tisulares. Además de tener capacidad fagocítica, los monocitos y macrófagos tienen una función en otros aspectos de la respuesta inmunológica y en la regulación de la homeostasis.

Con excepción de los macrófagos alveolares, que dependen por completo del metabolismo aeróbico para la producción de energía, los monocitos y macrófagos son anaerobios facultativos.⁷⁹ Al igual que la fagocitosis en los neutrófilos, la fagocitosis en los monocitos y macrófagos se asocia con un estallido oxidativo y estimulación de la vía hexosa monofosfato. La adhesión, quimiotaxis y activación de la fagocitosis son semejantes en ambos tipos de células, aunque los macrófagos son mejores que los neutrófilos para la fagocitosis, y realizan quimiotaxis con menos rapidez y eficacia. Los macrófagos son capaces de secretar más de 100 moléculas bien definidas, incluyendo citocinas, factores de crecimiento y ciertos reactantes de fase aguda.⁸⁰ El macrófago también es capaz de tener actividad bactericida independiente de oxígeno que puede depender de la actividad lítica.⁸¹ Además, los macrófagos estimulados son capaces de producir óxido nítrico.⁸²

Los monocitos y los macrófagos pueden presentar antígenos a las células T en asociación con las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Esta asociación parece ocurrir dentro de los lisosomas de una célula mononuclear antes de que las moléculas de clase II se expresen en la superficie celular,⁸³ parece incluir contacto intercelular directo y puede aumentarse por la liberación de citocinas como la IL-1. Los macrófagos pueden presentar el antígeno procesado a las células B para despertar una respuesta humoral.⁸⁴ Los monocitos y los macrófagos participan en la citotoxicidad mediada por células dependiente e independiente de anticuerpos. La citotoxicidad incluye al metabolismo oxidativo, la producción de óxido nítrico y citocinas y la secreción de mediadores citotóxicos.

Los macrófagos tienen una función clave para metabolizar las proteínas de alto peso molecular, las glucoproteínas y otros materiales que participan en forma íntima en la destrucción de las células ancianas y muertas. También se requieren para la angiogénesis y la cicatrización de heridas, y son capaces de inducir neovascularización y proliferación de células endoteliales. Por último, los monocitos y macrófagos son capaces de secretar diversos factores de crecimiento hematopoyético, incluyendo FEC-GM, FEC-G, IL-1 y FEC-M.⁸⁵

SINDROMES HISTIOCITICOS

Los síndromes histiocíticos son un grupo de trastornos malignos y no malignos en los que el macrófago es la célula principalmente alterada. Entre los trastornos malignos se incluyen la leucemia monocítica aguda, la histiocitosis maligna, también llamada reticulosis medular histiocítica y el linfoma histiocítico verdadero. Los trastornos no malignos, que se analizan en este capítulo, incluyen los síndromes de histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y los síndromes hemofagocíticos, como la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHF) y el síndrome hemofagocítico asociado a infección (SHAI).

Síndromes de histiocitosis de células de Langerhans

Clásicamente, los síndromes de HCL incluyen al granuloma eosinofílico solitario, al granuloma eosinofílico multifocal, a la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y a la enfermedad de Letterer-Siwe. Estos padecimientos afectan sobre todo lactantes y niños pequeños, aunque se han descrito también en adultos jóvenes.⁸⁶ Debido a que los síndromes de HCL representan una enfermedad continua que con frecuencia no puede designarse de este modo rígido y arbitrario, se han desarrollado otras clasificaciones que se relacionan con la edad en el momento del diagnóstico, la extensión de la enfermedad y la presencia de disfunción orgánica.⁸⁷ Los signos y síntomas de los síndromes de HCL dependen de los órganos afectados. Pueden afectarse los huesos, la piel, los dientes, el tejido gingival, los oídos, los órganos endócrinos, los pulmones, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, y volverse disfuncionales por infiltración celular.

Los granulomas eosinofílicos tanto solitarios como multifocales se encuentran principalmente en niños mayores y adultos jóvenes. Al momento de la presentación estos pacientes suelen tener problema para aumentar de peso o tienen zonas de inflamación dolorosa por la infiltración de los tejidos sobre lesiones óseas marginales.⁸⁸ La enfermedad de Hand-Schüller-Christian ocurre en niños pequeños (i.e., dos a cinco años de edad) y se manifiesta como defectos óseos con exoftalmos causados por una masa tumoral en la cavidad orbitaria, ausencia de dientes por la infiltración de la encía y afección de los huesos planos del cráneo, costillas, pelvis y escápula. También puede existir diabetes insípida asociada, que afecta hasta al 50 por ciento de los pacientes con síndromes de HCL.⁸⁹ Es común la otitis media crónica, causada por afección del hueso temporal. La forma más rara y severa de HCL es la enfermedad de Letterer-Siwe, que ocurre en forma típica en niños de menos de dos años. Los síntomas consisten en erupciones seborreicas, eccematosas, descamativas y pruriginosas que afectan el cuero cabelludo, los canales auditivos, el abdomen y el área intertriginosa del cuello y cara. Además existe secreción ótica, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y, en casos severos, disfunción hepática con hipoalbuminemia y menor síntesis de los factores de la coagulación. Puede ocurrir afección del sistema hematopoyético, incluyendo la anemia y la trombocitopenia, y daño grave al pulmón con hipoxia.

El pronóstico para el paciente con síndrome de HCL depende de tres factores: edad de inicio, número de órganos

afectados y la presencia de disfunción de los órganos específicos.⁸⁷ Un adolescente con un granuloma eosinofílico solitario en hueso tiene el mejor pronóstico, mientras que un niño con muchos órganos afectados el peor. El diagnóstico se realiza por estudio patológico de una lesión por medio de microscopía de luz y demostración de gránulos electrodensos en las células de Langerhans (gránulos de Birbeck) al microscopio electrónico o antígeno CD1 con la inmunotinción.

El tratamiento de la HCL en ocasiones no es necesario, cuando sí, la cirugía o la radioterapia local pueden ser curativas.⁹⁰ Además, aunque los síndromes de HCL no son malignos, responden a agentes quimioterápicos.⁹¹ Debido a que el objetivo del tratamiento en los síndromes de HCL es administrar la mínima cantidad necesaria del tratamiento menos tóxico para controlar la enfermedad, el principio para el uso de los agentes quimioterápicos es comenzar con el agente más benigno y después pasar a agentes más tóxicos, tratando de nunca administrar un tratamiento peor que la enfermedad. Al inicio debe administrarse vinblastina intravenosa en dosis de 0.15mg/kg/semana, y la dosis debe aumentarse a 0.025 y 0.05 mg/kg/semana si no ocurre mejoría después de dos semanas. Si aún no existe mejoría, se agregará al esquema prednisona, 2 mg/kg/día, disminuyendo ambos medicamentos lo más rápido posible. Si este régimen fracasa, debe administrarse metotrexate por vía intramuscular, intravenosa u oral, en dosis de 10 mg/m²/semana y 6-mercaptopurina, 20 mg/m²/día, durante 14 a 21 días, y los medicamentos se disminuirán cuando el paciente mejore. Si estos esquemas no controlan por completo la enfermedad o si los efectos adversos asociados con su uso justifican su suspensión, se ha reportado que el etopósido puede ser benéfico.⁹²

Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva se caracteriza clínicamente por linfadenopatía masiva benigna, con frecuencia crónica e indolora, que suele afectar los ganglios cervicales y con menos frecuencia los axilares, hiliares, peritraqueales o inguinales.⁹³ En el 30 por ciento de los pacientes existe enfermedad extranodal en las vías respiratorias, huesos, órbitas, piel, hígado y riñones.⁹⁴ La enfermedad suele ser benigna, pero puede presentarse morbilidad importante e incluso la muerte si ocurre invasión tisular masiva del hígado, riñones, pulmones y otras estructuras críticas.⁹⁵ Aunque el 80 por ciento de los pacientes se diagnostican en la primera o segunda década de la vida, este padecimiento puede afectar también a los ancianos. Los pacientes suelen ser descendientes de africanos y la incidencia de esta enfermedad es más alta en Africa e India Occidental.

En pacientes con histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, los ganglios linfáticos afectados suelen tener dilatación sinusoidal marcada e hiperplasia folicular con proliferación de histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas en los senos. La etiología de este padecimiento se desconoce y puede relacionarse con una inmunorregulación anormal.⁹⁶ El tratamiento suele ser tanto innecesario como ineficaz. Al resolverse la enfermedad, la afección extranodal desaparece antes de la nodal. Los intentos de tratamiento deben reservarse para circunstancias especiales graves. Se han administrado radiación, esteroides, vinblastina y ciclofosfamida con grados variables de éxito.⁹⁷

Linfocitosis hemofagocítica familiar

La LHF es un padecimiento hereditario rápidamente fatal que se caracteriza por pancitopenia periférica con hiperplasia de la médula ósea, linfadenopatía sistémica, fiebre, disfunción hepática severa y hepatoesplenomegalia. Los pacientes tienen concentraciones bajas de fibrinógeno sin evidencia de coagulación

intravascular diseminada. Los niños y los lactantes son los más afectados, y dos tercios de los pacientes tienen menos de tres meses de edad.

Los síntomas de presentación de la LHF incluyen palidez, irritabilidad, anorexia, diarrea, no incremento ponderal y una erupción maculopapular.⁹⁸ La evolución clínica suele ser progresiva y dura un promedio de solo seis semanas. La mayoría de los pacientes mueren por infección, hemorragia o crisis convulsivas. Alrededor de la tercera parte de los pacientes tiene afección al sistema nervioso central. El estudio patológico del hígado muestra cambios grasos focales, necrosis e infiltración de linfocitos e histiocitos. La eritrofagocitosis y la hemofagocitosis son datos esenciales en el diagnóstico. Aunque la etiología de la LHF se desconoce, la inmunodeficiencia es un dato constante.

Por lo general los esteroides y los agentes citotóxicos son ineficaces en el tratamiento de la LHF. Se ha demostrado que el etopósido induce remisión clínica, pero el tratamiento definitivo requiere del uso de trasplante de médula ósea.⁹⁹

Síndrome hemofagocítico asociado a infección

El SHAI se observa con frecuencia en personas inmunosuprimidas como consecuencia de una infección subyacente viral¹⁰⁰ o bacteriana,¹⁰¹ o de tratamiento inmunosupresor.¹⁰² Aunque la evolución clínica del SHAI varía, se ha reportado una mortalidad del 40 por ciento.¹⁰⁰ En ausencia de una inmunodeficiencia subyacente, de historia familiar de SHAI o de consanguinidad, puede ser difícil distinguir entre el SHAI o la LHF. Desde el punto de vista patológico las enfermedades son muy semejantes. El SHAI, al igual que la LHF, puede responder a etopósido o puede resolverse en forma espontánea.

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSOMAL

Los monocitos y los macrófagos tienen una función importante en la remodelación tisular y la eliminación de detritos celulares viejos, y los lisosomas son los organelos que realizan estas funciones. Por lo tanto, las alteraciones enzimáticas que incluyen a los constituyentes lisosomales causan trastornos de almacenamiento relacionados con la función de los macrófagos. Estos padecimientos incluyen a las mucopolisacaridososis, las glucoproteinososis, las esfingolipidososis y las enfermedades por almacenamiento de lípidos neutros [ver tabla 5]. Se han descrito defectos enzimáticos para la mayoría de estos padecimientos, y el diagnóstico depende de demostrar la alteración enzimática en los macrófagos o histiocitos. La mayoría de estos defectos son causados por mutaciones puntiformes o rearrreglos genéticos en un solo locus del gen que codifica para una hidrolasa lisosomal.¹⁰³

Tabla 5 Trastornos de almacenamiento lisosomal

<i>Enfermedad</i>	<i>Nombre común</i>	<i>Defecto enzimático</i>	<i>Principales órganos afectados</i>	<i>Sustancia almacenada</i>
Mucopolisacaridosis (MPS)				
MPS IH	Síndrome de Hurler	L-iduronidasa	Hígado, bazo, cerebro, corazón, córnea, hueso (variante leve y grave)	Dermatán sulfato, heparán sulfato
MPS I	Síndrome de Hunter	Iduronato-2-sulfatasa	Hígado, bazo, cerebro, corazón, hueso	Dermatán sulfato, heparán sulfato
MPS II	Síndrome Sanfilippo A	Heparán N-sulfatasa	Cerebro, hígado, bazo, corazón, hueso	Heparán sulfato
MPS III	Síndrome Sanfilippo B	α -N-acetilglucosaminidasa	Cerebro, hígado, bazo, corazón, hueso	Heparán sulfato
MPS IV	Síndrome de Morquio	N-acetilgalactosamina-6-Sulfatasa β -galactosidasa	Hueso, córnea Hueso córnea	Keratán sulfato, condroitín-6 sulfato Keratán sulfato
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa	Hueso, córnea, hígado, bazo, corazón (variantes moderada y severa)	Dermatán sulfato
MPS VII	Síndrome de Sly	β -glucuronidasa	Cerebro, hígado, bazo, hueso, arterias coronarias	Dermatán sulfato, heparán sulfato, condroitín 4-sulfato, condroitín 6-sulfato
Glucoproteínosis				
Manidosis	—	Lisosomal α -manosidasa	Cerebro, hígado, bazo, hueso (varias variantes)	Oligosacáridos ricos en manosa
Fucosidosis	—	Glucoproteín α -fucosidasa	Cerebro, hígado, bazo, corazón piel	Oligosacáridos que contienen Fucosa

			(varias variantes)	
Aspartilglucosaminuria	—	Aspartilglucosaminidasa	Cerebro, hígado, bazo, hueso, corazón	Péptidos que contienen aspartil-glucosamina
Sialidosis	—	Glucoprotein neuraminidasa (sialidasa)	Cerebro, hígado, bazo, hueso, retina (varias variantes)	Glucopéptidos sialilados
Galactosialidosis	—	Deficiencia de proteína protectora, deficiencia de neuraminidasa (sialidasa) y α -galactosidasa combinada	Cerebro, hígado, bazo, hueso (varias variantes)	Gangliósido GM ₁ , glucopéptidos Sialilados
Mucopolipidosis II	Enfermedad de células I	N-acetilglucosamina-1 Fosfotransferasa	Cerebro, hueso, tejido conectivo	Glucoproteínas, glicolípidos
Mucopolipidosis III	Polidistrofia pseudo-Hurler	N-acetilglucosamina-1 Fosfotransferasa	Cerebro, hueso, tejido conectivo	Glucoproteínas, glicolípidos
Esfingolipidosis				
Enfermedad de gaucher	Enfermedad de Gaucher	β -glucosidasa ácida glucocerebrosidasa	Hígado, bazo, hueso, médula ósea (fenotipo muy variable)	Glucosilceramida
	Enfermedad de Gaucher tipo 2 (neuronopática aguda)	β -glucosidasa ácida glucocerebrosidasa	Cerebro, tallo cerebral, hígado, bazo, médula ósea, pulmones	Glucosilceramida, glucosilesfingosina
	Enfermedad de Gaucher tipo 3 (neuronopática subaguda)	β -glucosidasa ácida glucocerebrosidasa	Cerebro, hígado, bazo, médula ósea, pulmones (fenotipos variables)	Glucosilceramida, glucosilesfingosina
Leucodistrofia metacromática (LDM)	LDM infantil	Arilsulfatasa A	Cerebro, nervios, periféricos	Sulfatide
	LDM juvenil	Arilsulfatasa A	Cerebro, nervios,	Sulfatide

			periféricos	
	LDM del adulto	Arilsulfatasa A Deficiencia de saponina B	Cerebro, nervios, periféricos, Cerebro, nervios, periféricos	Sulfatide Sulfatide
	Seudodeficiencia	Arilsulfatasa A parcial	Normal	Ninguno
Deficiencia de sulfatasa múltiple	—	Defecto primario desconocido, deficiencias de sulfatasa lisosomal y no lisosomal múltiple	Cerebro, hígado, bazo, hueso	Sulfatide, dermatán sulfato, heparán sulfato
Gangliosidosis				
Gangliosidosis GM ₂	Enfermedad de Tay-Sachs (ETS) infantil	Hexosaminidasa A (cadena α)	Cerebro Cerebro, hígado, bazo, hueso	Ganngliósido GM ₂
	ETS juvenil	Hexosaminidasa A (cadena α)	Cerebro	Ganngliósido GM ₂
	ETS del adulto	Hexosaminidasa A (cadena α)	Cerebro	Ganngliósido GM ₂
	Deficiencia de activador	Activador GM ₂	Cerebro	Ganngliósido GM ₂
	Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasa B y A (cadena β)	Cerebro, hígado, bazo, hueso	Ganngliósido GM ₂ globósido
Gangliosidosis GM ₁	Enfermedad de Landing	β-galactosidasa	Cerebro, hígado, bazo, hueso	Ganngliósido GM ₁ , keratán sulfato
Esfingolipidosis neutras				
Enfermedad de Fabry	—	α-galactosidasa A	Riñón, endotelio vascular, corazón, vasos del sistema nervioso central	Globotriasosilceramida
Enfermedad de Schindler	—	α-N-acetilgalactosaminidasa	Cerebro, (quizá varias variantes)	N-acetilgalactosamina unida a oligosacáridos
Enfermedad de Krabbe	—	Galactocerebrosidasa	Cerebro	Galactocerebrosidasa

Enfermedad de Niemann-Pick	Enfermedad de Niemann-Pick A (infantil)	Esfingomielinasa	Cerebro, hígado, bazo, pulmones	Esfingomielina
	Enfermedad de Niemann-Pick B (inicio tardío)	Esfingomielinasa	Hígado, bazo, pulmones	Esfingomielina
Enfermedad por almacenamiento de lípidos neutros				
Enfermedad de Wolman	—	Lipasa lisosomal ácida	Hígado, bazo, glándulas suprarrenales, médula ósea	Esteres de colesterol, triglicéridos
Enfermedad por almacenamiento de éster de colesterol	—	Lipasa lisosomal ácida	Hígado, bazo, vasos sanguíneos	Esteres de colesterol
Enfermedad de Farber	—	Ceramidasa	Cerebro, articulaciones, tendones, piel, hígado	Ceramida

Los dos tipos de tratamiento para las enfermedades por almacenamiento lisosomal disponibles en la actualidad son el trasplante celular y el tratamiento enzimático. Debido a que las células tronco de la médula ósea son pluripotenciales, estas células son las que se emplean en la mayoría de los trasplantes.¹⁰⁴ Sin embargo, al parecer las enfermedades por almacenamiento lisosomal afectan otras células además de las derivadas de la médula ósea, por lo que pueden ser necesarios otros tipos de trasplante.¹⁰⁵ En el pasado la enfermedad de Gaucher se trataba con trasplante de médula ósea, pero en la actualidad se maneja con alglucerasa, una glucocerebrosidasa con terminación α-manosil.¹⁰⁶ Aunque no se ha establecido el esquema óptimo, se ha demostrado que la dosis inicial de 30 a 60 UI/kg es eficaz. Esta dosis puede repetirse cada dos semanas o puede calcularse la dosis mensual y administrarse infusiones más frecuentes. Alrededor del 10 a 15 por ciento de los pacientes desarrollan anticuerpos contra la enzima. De estos pacientes, el 50 por ciento sufre prurito y urticaria. Debido a que la mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos lo hace en los primeros seis a nueve meses de tratamiento, se recomienda administrar la enzima bajo vigilancia médica durante alrededor de nueve meses antes de iniciar la atención domiciliar. El uso de trasplante de médula ósea para otros trastornos de almacenamiento de lisosomas se considera aún experimental y ha dado resultados muy variables.¹⁰⁷

Eosinófilos

Los eosinófilos pueden aumentar o suprimir las reacciones inflamatorias agudas y las respuestas mediadas por infecciones por helmintos, alergia y ciertos tumores.¹⁰⁸ Al igual que los neutrófilos, los eosinófilos son capaces de fagocitar, pero principalmente son células secretoras. La mayoría de las funciones que realizan requieren de la liberación del contenido de sus gránulos o de radicales de oxígeno generados por la membrana celular cuando ésta se activa. Los eosinófilos responden a agentes quimiotácticos específicos y a factores de crecimiento que permiten su acúmulo en sitios de inflamación.

ESTRUCTURA DE LOS EOSINOFILOS

Los gránulos de los eosinófilos contienen proteínas muy básicas que se tiñen en forma intensa con colorantes ácidos. Poseen una apariencia característica bajo el microscopio electrónico [*ver figura 1*]. Los gránulos consisten en un centro electrodenso rodeado de una matriz relativamente radiolúcida, y existe actividad de peroxidasa de eosinófilos (POE) en la matriz.¹⁰⁹ El centro denso tiene una estructura cristalóide y contiene proteínas catiónicas eosinófilas (PCE), proteínas básicas principales (PBP) y neurotoxinas derivadas de eosinófilos.¹¹⁰ Las PBP son proteínas relativamente pequeñas capaces de causar daño importante a los esquistosómulas por unión y ruptura de sus membranas celulares. Además, aumentan la adherencia de los eosinófilos y los neutrófilos a los esquistosómulas.¹¹¹ Las PCE también se unen a los esquistosómulas y son tóxicas para ellos.

FUNCION DE LOS EOSINOFILOS

Los eosinófilos responden a diversos factores quimiotácticos que les permiten penetrar en los tejidos y realizar sus funciones. Algunos de estos factores quimiotácticos (como C5a, péptidos que contienen N-formilmetionil y leucotrieno B₄) estimulan tanto eosinófilos como neutrófilos. Sin embargo, varios estímulos quimiotácticos son muy específicos para los eosinófilos. Entre éstos se incluyen al factor activador de plaquetas (FAP), al factor quimiotáctico eosinófilo de anafilaxia y a varios factores derivados de parásitos. Las respuestas al FAP, uno de los activadores más potentes de los eosinófilos normales, incluyen quimiotaxis, adherencia, mayor unión de IgE, producción de superóxido, liberación de proteínas de los gránulos y síntesis de prostenoides.

Tanto la producción como la activación de los eosinófilos se afectan por el FEC-GM, la IL-5 y la IL-3.¹¹² La exposición a dosis bajas de IL-5 activa en forma específica a los eosinófilos para responder a otros estimulantes.¹¹³ De hecho, aunque la IL-5 tiene un efecto específico y potente sobre el crecimiento de eosinófilos en cultivo, prácticamente no tiene efecto estimulador en el crecimiento de otras colonias mieloides. Además, los ratones transgénicos que expresan IL-5 muestran eosinofilia prolongada,¹¹⁴ y la administración de anticuerpos anti-IL-5 a ratones evita por completo que se desarrolle eosinofilia en respuesta a parásitos.¹¹⁵ Una vez activados, los eosinófilos presentes en ciertas condiciones patológicas asociadas con eosinofilia tienen mayor generación de especies reactivas del oxígeno, mayor utilización y transporte de glucosa, mayor consumo de oxígeno, menor carga en la superficie celular y activación de las fosfatasa ácidas en gránulos específicos.¹¹⁶ Estos cambios se acompañan de una reducción en la densidad celular.

Los eosinófilos aumentan la respuesta inmunológica a helmintos. Realizan esta función al unirse a la superficie de formas tanto larvarias como adultas, al dañar a las células blanco por mecanismos dependientes de oxígeno que son semejantes a los de los neutrófilos y al dañar superficies celulares al liberar proteínas de gránulos como PBP y PCE.¹¹⁷ Aunque la liberación de estas proteínas daña en forma semejante a las células tumorales, la interacción entre eosinófilos y las células tumorales se comprende menos bien. La presencia de eosinofilia en pacientes con enfermedad de Hodgkin parece depender de la producción de IL-5 por las células de Reed-Sternberg.¹¹⁸ Los eosinófilos contribuyen a la fibrosis de la enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular al producir factor de transformación de crecimiento-b1 (FTC-b1).

Los eosinófilos realizan una función inmunosupresora en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las prostaglandinas E₁ y E₂ liberadas de las membranas de los eosinófilos activados son capaces de suprimir la

degranulación de los basófilos.¹¹⁹ Otras sustancias de los gránulos, como la histaminasa y la fosfolipasa B, inactivan la histamina y el FAP de las células cebadas, respectivamente. Los eosinófilos median también el daño tisular a través de los efectos de las PBP, las PCE y el superóxido y los otros radicales reactivos del oxígeno aumentados por el sistema de peroxidasa de eosinófilos.¹²⁰ El balance entre la estimulación eosinofílica y la inhibición de la inflamación es delicada y se rompe con facilidad.

TRASTORNOS EN EL NUMERO DE EOSINOFILOS

Eosinofilia

La evaluación del paciente con eosinofilia (una cuenta de eosinófilos $> 700/\text{mm}^3$) es difícil porque la causa de este trastorno es múltiple y diversa. Las causas comunes de la eosinofilia secundaria incluyen trastornos alérgicos, infecciones causadas por parásitos u otros organismos, enfermedades dermatológicas, enfermedades pulmonares, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias e inmunodeficiencias. También existen múltiples causas menos comunes, como gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis activa crónica, pancreatitis e hipopituitarismo. En ocasiones no se encuentra la causa de la eosinofilia incluso después de la evaluación exhaustiva del paciente.

Síndrome hipereosinofílico

El término síndrome hipereosinofílico (SHE) suele usarse para caracterizar la enfermedad para la que no se identifica la causa de la eosinofilia. Los criterios empleados para el SHE consisten en una cuenta de eosinófilos mayor de $1,500/\text{mm}^3$ durante más de seis meses, la ausencia de otro diagnóstico que explique la eosinofilia y signos o síntomas de infiltración de eosinófilos en los tejidos.¹²¹ El SHE suele distinguirse de trastornos malignos asociados con eosinofilia, como la leucemia aguda. También deben excluirse reacciones alérgicas, la exclusión de estas reacciones suele basarse en la historia, examen físico y revisión de los medicamentos actuales. Debido a que muchos medicamentos pueden generar una reacción alérgica asociada con eosinofilia, deben suspenderse todos los medicamentos que no sean indispensables antes de evaluar al paciente. Algunas enfermedades respiratorias alérgicas se asocian con eosinofilia, al parecer por liberación de PCE.¹²² Los pacientes con estas enfermedades pueden tener niveles elevados de IgE. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunos pacientes con SHE pueden tener también elevación de esta inmunoglobulina.

Las infecciones parasitarias, sobre todo las causadas por helmintos que invaden los tejidos como las filarias y *Strongyloides*, *Trichinella*, *Schistosoma* y *Toxocara*, con frecuencia presentan eosinofilia.¹²³ Se recomienda estudiar múltiples muestras de excremento y aspirados de contenido del intestino delgado para descartar estos padecimientos, en especial en pacientes con diarrea o riesgo especial de infección (v.gr., los que viajan con frecuencia, están expuestos a animales y tienen inmunodeficiencias). Además, deben realizarse estudios serológicos, pruebas radiológicas y frotis de sangre periférica y médula ósea para excluir la presencia de enfermedades del tejido conectivo, síndromes linfoproliferativos ocultos y tumores sólidos, y neoplasias hematológicas, respectivamente.

El frotis sanguíneo de un paciente con SHE suele demostrar eosinófilos maduros normales de morfología típica. Sin embargo, se ha reportado la presencia de hipogranulación y vacuolas citoplásmicas.¹²⁴ La cuenta total de leucocitos suele ser de 10,000 a $30,000/\text{mm}^3$, el 30 a 70 por ciento de los cuales son eosinófilos. La leucocitosis

progresiva con eosinofilia debe originar la posibilidad de que un paciente tenga SHE. La médula ósea suele ser hipercelular, y los eosinófilos que constituyen el 25 a 75 por ciento de los elementos de la médula.¹²⁴

La fibrosis en el SHE es rara, los cambios cardiacos son los que predominan en el espectro de las alteraciones clínicas asociadas con la enfermedad, y son la principal causa de morbilidad. Sin embargo, estos cambios cardiacos no son distinguibles de los encontrados en pacientes con eosinofilia secundaria. Los pacientes pueden tener insuficiencia cardiaca congestiva crónica, alteraciones valvulares y engrosamiento endocárdico biventricular característico y fibroso con trombos murales. La mayoría de los pacientes tienen engrosamiento de la pared ventricular izquierda. El ecocardiograma es el método más sensible para detectar estas alteraciones. Puede ocurrir también afección pulmonar, que causa fiebre, tos, pérdida de peso y sibilancias.

El enfoque diagnóstico de una persona con sospecha de SHE debe incluir una historia y examen físico completos, citología hemática y cuenta total de eosinófilos. Deberá estudiarse la posibilidad de eosinofilia secundaria por medio de cuantificación de IgE, muestras en heces para huevos y parásitos, aspirado duodenal, aspiración y biopsia de médula ósea, radiografía de tórax y ecocardiografía. Si el paciente tiene diagnóstico de SHE, la decisión de administrar tratamiento debe basarse en la presencia o ausencia de síntomas. Si no existen síntomas, no se instituirá tratamiento y el paciente se reevaluará en forma periódica. Si existen síntomas que afecten los pulmones o el corazón, debe administrarse prednisona en dosis de 1 mg/kg/día durante dos semanas, seguido de 1 mg/kg cada tercer día por tres meses. Si ocurre mejoría deberá suspenderse el tratamiento. Sin embargo, si el tratamiento no mejora los síntomas o la cuenta de eosinófilos, deberá administrarse hidroxiurea en dosis de 0.5 a 1.5 g/día para disminuir la cuenta de leucocitos a 10,000/mm³. Si este agente no produce respuesta clínica, puede administrarse otro como ciclofosfamida, interferón alfa, ciclosporina o etopósido.¹²⁵⁻¹²⁷ Si la enfermedad no responde a este tipo de tratamiento y el paciente tiene menos de 50 años, deberá considerarse realizar trasplante de médula ósea.

Basófilos

Los basófilos son mediadores clave de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, asma, urticaria, rinitis alérgica y anafilaxia. Los basófilos son estimulados por los mediadores solubles, principalmente IgE, para liberar el contenido de los gránulos y metabolitos del ácido araquidónico de sus membranas plasmáticas. Se sabe menos sobre los basófilos que sobre el resto de los tipos de leucocitos por el menor número de estas células en el organismo. Las células cebadas están relacionadas, aunque son diferentes, a los basófilos.¹²⁸ Ambos tipos de células derivan de una célula progenitora hematopoyética común en la médula ósea. Sin embargo, los basófilos expresan receptores para IL-2, IL-3 y moléculas de integrina, ninguno de los cuales se expresan en las células cebadas, mientras que la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y el producto *c-kit* sí se expresan en las células cebadas y no en los basófilos. No se ha observado hasta la fecha transformación de un tipo celular a otro.

ESTRUCTURA Y FUNCION DE LOS BASOFILOS

Los gránulos citoplásmicos de basófilos y células cebadas contienen glucosaminoglucanos sulfatados. En los basófilos normales, los glucosaminoglucanos sulfatados son principalmente heparina. Los glucosaminoglucanos sulfatados en los gránulos causan la intensa tinción de los basófilos.

La mayoría, si no es que toda, la histamina circulante en el organismo se sintetiza en el basófilo y se almacena

dentro de los gránulos. La degranulación causa la liberación de histamina, que media muchos efectos de la hipersensibilidad inmediata y que, por su acción quimiotáctica potente de eosinófilos, lleva eosinófilos al sitio de degranulación. Otras sustancias que son liberadas al degranularse los basófilos incluyen factores quimiotácticos adicionales y varios metabolitos del ácido araquidónico, de los que el más importante es el leucotrieno C₄.

Además, las membranas celulares de los basófilos contienen receptores de IgE de alta afinidad, y su número aumenta en personas alérgicas. La interacción entre los receptores de IgE y la inmunoglobulina causa degranulación anafiláctica. Cuando los receptores de IgE se reúnen después de interactuar con un estímulo apropiado, las membranas que limitan los gránulos citoplásmicos se fusionan con la membrana plasmática externa de la célula, causando liberación inmediata del contenido de los gránulos.¹²⁹ La liberación de histamina causa síntomas clínicamente significativos; sin embargo, los esteroides pueden inhibir la liberación de histamina y de leucotrieno C₄. Por ello, los basófilos regulan las reacciones alérgicas agudas a través de sus actividades secretoras de membrana.¹³⁰

BASOFILIA

La basofilia (cuenta de basófilos > 150/mm³) se observa en trastornos mieloproliferativos como LMC, policitemia vera y metaplasia mieloide, después de esplenectomía, en algunas anemias hemolíticas y en la enfermedad de Hodgkin. La cuenta de basófilos también puede aumentar en pacientes con colitis ulcerativa y varicela. Aunque los basófilos y las células cebadas participan en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y se observan basófilos en las áreas de dermatitis por contacto, no se ha observado basofilia en pacientes con estos trastornos.

Linfocitos

LINFOCITOSIS

La linfocitosis en adultos se define como una cuenta absoluta de linfocitos de más de 4,000/mm³.¹³¹ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las cuentas de linfocitos en los niños son mayores que en los adultos, y que pueden ser hasta de 20,000/mm³ en el primer año de vida. El frotis de cualquier paciente con linfocitosis debe examinarse con cuidado para determinar la morfología y diversidad de los linfocitos (v.gr., linfocitos reactivos, linfocitos granulares grandes, blastos o células manchadas).

La linfocitosis puede ser primaria o secundaria. La primaria, con frecuencia denominada enfermedad linfoproliferativa, es causada por alteración en la regulación de la producción de los linfocitos. Las linfocitosis primarias incluyen las leucemias (como la leucemia linfocítica crónica, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia de células peludas y la leucemia de linfocitos granulares grandes), los linfomas y la linfocitosis monoclonal de células B [ver tabla 6].

Tabla 6 Causas de linfocitosis

Trastornos linfoproliferativos (linfocitosis primaria)

- Leucemia
 - Leucemia linfocítica aguda
 - Leucemia linfocítica crónica
 - Leucemia de células peludas
 - Leucemia de linfocitos granulares grandes
- Linfoma
- Linfocitosis monoclonal de células B

Linfocitosis reactiva (secundaria)

- Infección viral (principalmente por VEB, CMV, VIH, VHS, VVZ, rubeola, adenovirus o virus de la hepatitis)
- Toxoplasmosis
- Tosferina
- Estrés
 - Agudo
 - Colapso cardiovascular
 - Choque séptico
 - Crisis de células falciformes
 - Estado epiléptico
 - Traumatismos
 - Cirugía
 - Medicamentos
 - Hipersensibilidad
- Crónico
 - Enfermedades autoinmunes
 - Cáncer
 - Hipoesplenismo
 - Sarcoidosis
 - Tabaquismo

VEB-virus Epstein Barr, CMV-citomegalovirus, VIH-virus de inmunodeficiencia humana, VHS-virus del herpes simple, VVZ-virus varicela zoster

Las linfocitosis secundarias, o reactivas, son condiciones que incluyen incrementos absolutos en los linfocitos causados por respuestas fisiológicas o fisiopatológicas a infección, inflamación, toxinas, citocinas o agentes desconocidos. La causa más frecuente de linfocitosis reactiva es la infección viral, y con frecuencia son responsables el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus herpes simple, el virus varicela-zoster, el de rubeola, el VIH, el adenovirus o alguno de los virus de la hepatitis. Otros patógenos que producen linfocitosis son *Toxoplasma gondii* y, en niños, *Bordetella pertussis* (que causa aumento en la cuenta de linfocitos hasta 70,000/mm³).¹³² La linfocitosis se asocia también con estrés y liberación subsecuente de epinefrina, como la observada en pacientes con colapso cardiovascular, choque séptico, crisis falciforme, estado epiléptico o

traumatismos,¹³³ y con cirugía mayor, reacciones medicamentosas e hipersensibilidad. Puede existir linfocitosis persistente en pacientes con enfermedades autoinmunes, sarcoidosis, hiperesplenismo y cáncer, así como en los fumadores crónicos.

LINFOCITOPENIA

La linfocitopenia se define como una cuenta total de linfocitos menor de 1,000/mm³.¹³⁴ Debido a que el 80 por ciento de los linfocitos adultos son células T, la mayoría de las causas de linfocitopenia son ocasionadas por reducción en la cuenta de linfocitos T. Con frecuencia el mecanismo de la linfocitopenia es desconocido, y la causa puede ser hereditaria o adquirida.

Las linfocitopenias hereditarias suelen ser ocasionadas por inmunodeficiencias congénitas. Estas enfermedades incluyen inmunodeficiencia combinada severa (v.gr., deficiencia de deaminasa de adenosina, deficiencia de fosforilasa de nucleótidos de purina y disgenesia reticular), ataxia telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich e hipoplasia del cartílago-cabello [ver *tabla 7*]. Además, algunas personas tienen linfocitopenia T CD4⁺ idiopática.¹³⁵

Tabla 7 Causas de linfocitopenia

Heredadas

- Enfermedades por inmunodeficiencia congénita
 - Inmunodeficiencia severa combinada
 - Deficiencia de deaminasa de adenosina
 - Deficiencia de fosforilasa de nucléosido de purina
 - Disgenesia reticular
 - Ataxia-telangiectasia
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich
 - Hipoplasia de cartílago-cabello
- Linfocitopenia T CD4+ idiopática

Adquiridas

- Infección viral (v.gr., con VIH, virus de la hepatitis, virus de la influenza o virus sincial respiratorio)
 - Bacteriana (v.gr., fiebre tifoidea, neumonía, sepsis o tuberculosis)
- Anemia aplástica
- Enfermedad de Hodgkin
- Sarcoidosis
- Insuficiencia renal
- Enteropatías perdedoras de proteínas
- Ascitis quílosa
- Deficiencia de zinc
- Ingestión crónica de alcohol
- Agentes inmunosupresores (v.gr., globulina antitímocito, esteroides, agentes quimioterápicos y radiación)

Puede observarse linfocitopenia adquirida en pacientes con infecciones virales (como infección por VIH, hepatitis, influenza e infección por virus sincial respiratorio), en los que tienen infecciones bacterianas (como fiebre tifoidea, neumonía, sepsis y tuberculosos) y en los que tienen anemia aplástica, enfermedades autoinmunes, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, insuficiencia renal, enteropatías perdedoras de proteínas y ascitis quílosa. También la deficiencia de zinc y la ingesta crónica de alcohol se asocian con linfocitopenia. Por último, los agentes inmunosupresores como la globulina antitímocito, los esteroides, los agentes quimioterápicos y la radiación, también producen linfocitopenia.

Bibliografía

1. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells, Blood 81:2844,1993

2. Kaushansky K, O'Hara PJ, Berliner K, et al: Genomic cloning characterization and multilineage growth-promoting activity of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, Proc Natl Acad Sci USA 83:3101,1986
3. O'Hara A, Suca T, Saito M, et al: Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on hemopoietic cells in serum-free culture. Exp Hematol 15:695, 1987
4. Warner HR, Athens JW: An analysis of granulocyte kinetics in blood and bone marrow. Ann NY Acad Sci 113:523,1964
5. Boggs DR : The kinetics of neutrophil leukocytes in health and disease. semin Hematol 3:359, 1967
6. Harlan JM: Leukocyte-endothelial interactions. Blood 65:513,1985
7. Boxer L, Allen J, Baehner R: Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence? function dependent upon release of cyclic AMP by endothelial cells after stimulation by epinephrine, J Clin Invest 66:268, 1980
8. Colotta R, Re F, Polentarutti N, et al: Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. Blood 80:2012,1992
9. Broxmeyer HE, Gentile P, Cooper S, et al : Functional activities of acidic isoferitins and lactoferrin in vitro and in vivo. Blood Cells 10:397,1984
10. Bainton DF, Ulliyot JL, Farquhar MG: The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow: origin and content of azurophil and specific granules. J Exp Med 134:907,1971
11. Pryzwansky KB, Rausch PG, spitznagel JK, et al: Immunocytochemical distinction between primary and secondary granule formation in developing human neutrophils: correlations with Romanowsky stains. Blood 53:179,1979
12. Jesaitis AJ, Beuscher ES, Harrison D, et al: Ultrastructural localization of cytochrome b in the membranes of resting and phagocytosing human granulocytes.J Clin Invest 85:821,1990

13. Borregaard N, Miller LJ, Springer TA: Chemoattractant-regulated mobilization of a novel intracellular compartment in human neutrophils. *Science* 237:1204,1987
14. Coates TD, Watts RG, Hartman R, et al: Relationship of F-actin distribution to development of polar shape in human polymorphonuclear neutrophils. *J Cell Biol* 117:765, 1992
15. Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, et al: Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest* 92:559,1993
16. Springer TA, Lasky LA: Cell adhesion: sticky sugars for selectins. *Nature* 349:196,1991
17. Carlos TM, Harlan JM: Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 114:5,1990
18. Lo SK, Lee S, Ramos RA, et al: Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 stimulates the adhesive activity of leukocyte integrin CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, $[\alpha]_m [\beta]_2$) on human neutrophils. *J Exp Med* 173:1493,1991
19. Osborn L: Leukocyte adhesion to endothelium during inflammation. *Cell* 62:3, 1990
20. Muller WA, Weigl SA, Deng X, et al: PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 178:449,1993
21. Stossel TP, Chaponnier C, Ezzell RM, et al: Nonmuscle actin-binding proteins. *Annu Rev Cell Biol* 1:353, 1985
22. Lehrer RI, Ganz T, Selsted ME: Oxygen-independent bactericidal systems: mechanisms and disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2:159,1988
23. Francis JW, Balazovich KJ, Smolen JE, et al: Human neutrophil annexin I promotes granule aggregation and modulates Ca^{2+} -dependent membrane fusion. *J Clin Invest* 90:537, 1992
24. Sbarra AJ, Kamovsky ML: The biochemical basis of phagocytosis: 1. Metabolic changes during the ingestion of particles by polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 234:1355,1959
25. Whitten JC, Cohen HJ: Disorders of respiratory burst termination. *Hematol Oncol Clin North Am* 2:289,1988

26. Babior BM: The respiratory burst oxidase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 65:49, 1992
27. Parkos CA, Allen RA, Cochrane CG, et al: Purified cytochrome b from human granulocyte plasma membrane is composed of two polypeptides with relative molecular weights of 91,000 and 22,000. *J Clin Invest* 80:732,1987
28. Parkos CA, Dinnauer MC, Walker LE, et al: Primary structure and unique expression of the 22-kilodalton light chain of human neutrophil cytochrome b. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3319,1988
29. Quinn MT, Mullen ML, Jesaitis AJ, et al: subcellular distribution of the Rap 1 A protein in human neutrophils: colocalization and cotranslocation with cytochrome b₅₅₉. *Blood* 79:1563,1992
30. Segal AW, West I, Wientjes F, et al: Cytochrome b-245 is a flavocytochrome containing FAD and the NADPH-binding site of the microbicidal oxidase of phagocytes (pt 3). *Biochem J* 284:781, 1992
31. Volpp BD, Nauseef WM, Donelson JE, et al: Cloning of the cDNA and functional expression of the 47-kilodalton cytosolic component of the human neutrophil respiratory burst oxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:7195,1989
32. Leto TL, Lomax KJ, Volpp BD, et al: Cloning of a 67-kD neutrophil oxidase factor with similarity to a noncatalytic region of p60^{c-src}. *Science* 248:727, 1990
33. Tyagi SR, Neckelmann N, Uhlinger DJ, et al: Cell-free translocation of recombinant p47-phox, a component of the neutrophil NADPH oxidase: effects of guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate), diacylglycerol, and an anionic amphiphile. *Biochemistry* 31:2765, 1992
34. Rotrosen D, Leto TL: Phosphorylation of neutrophil 47-kDa cytosolic oxidase factor: translocation to membrane is associated with distinct phosphorylation events. *J Biol Chem* 265:19910,1990
35. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, et al: Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 163:579, 1991
36. Yong K, Addison IE, Johnson B, et al: Role of leucocyte integrins in phagocytic responses to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): *in vitro* and *in vivo* studies on leucocyte adhesion deficient neutrophils. *Br J Haematol*

37. Ferrante A: Activation of neutrophils by interleukins-1 and -2 and tumor necrosis factors. *Immunol Ser* 57:417,1992
38. Dubravec DB, Spriggs DR, Mannick JA, et al: Circulating human peripheral blood granulocytes synthesize and secrete tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6758, 1990
39. Lindemann A, Riedel D, Oster W, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 83:1308,1989
40. Bazzoni F, Cassatella MA, Rossi F, et al: Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide I/interleukin 8. *J Exp Med* 173:771,1991
41. Emery J, Gordon R, Rendle-short J, et al: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and a leukemoid blood picture in the newborn. *Blood* 12:567,1957
42. Dignan P, Mauer A, Frantz C: Phocomelia with congenital hypoplastic thrombocytopenia and myeloid leukemoid reactions. *J Pediatr* 70:561,1967
43. Doeglas HM, Bleumink E: Familial cold urticaria: clinical findings. *Arch Dermatol* 110:382, 1974
44. Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson D, et al: Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev* 1:39,1988
45. Christensen RD, Rothstein G: Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants. *Am J Clin Pathol* 72:608, 1979
46. Mulroy J, Mickell J, Tong T, et al: Postictal pulmonary edema in children. *Neurology* 35:403,1985
47. Altman A, Palmer C, Baehner R: Juvenile "chronic granulocytic" leukemia: a panmyelopathy with prominent monocytic and circulating monocyte colony forming cells. *Blood* 43:341,1974

48. Dale D, Fauci A, Guerry D, et al: Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. J Clin Invest 56:808, 1975
49. Ascensao J, Oken M, Ewing S, et al: Leukocytosis and large cell lung cancer: a frequent association. Cancer 60:903,1987
50. Eichenhorn M, Van-slyck E: Marked mature neutrophilic leukocytosis: a leukemoid variant associated with malignancy. Am J Med Sci 284:32,1982
51. McBride J, Dacie J, shapley R: The effect of splenectomy on the leukocyte count. Br J Haematol 14:225, 1968
52. Caramihai E, Karayalcin G, Aballi A, et al: Leukocyte count differences in healthy white and black children 1 to 5 years of age. J Pediatr 86:252, 1975
53. Shoenfeld Y, Weinberger A, Avishar R, et al: Familial leukopenia among Yemenite Jews. Isr J Med Sci 14:1271,1978
54. Fronteira M, Myers A: Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. West J Med 147:157,1987
55. Christensen RD, Rothstein G: Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. J Pediatr 96:316,1980
56. Vincent PC: Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis. Drugs 31:52,1986
57. Levitt L: Pure white-cell aplasia: antibody-mediated autoimmune inhibitionof granulopoiesis. N Engl J Med 308:1141,1983
58. Boxer L: Immune neutropenias: clinical and biological irnplications. Am J Pediatr Hematol Oncol 3:89, 1981
59. Heimpel H: Drug-induced agranulocytosis. Medical Toxicology and Adverse Drug Experience 3:449, 1988
60. Cines D, Passero F, Guerry D, et al: Granulocyte.associated IgG in neutropenic disorders. Blood 59:124, 1982

61. Stevens D, Everett E, Boxer L, et al: Infectious mononucleosis with severe neutropenia and opsonic antineutrophil activity. South Med J 72:519,197
62. Logue G, Shimm D: Autoimmune granulocytopenia. Annu Rev Med 31:191,1980
63. Spivak JL: Felty's syndrome: an analytical review. Johns Hopkins Medical Journal 141:156, 1977
64. Hanada T, Shin R, Husio M, et al : Intravenous gammaglobulin in the treatment of isoimmune neonatal neutropenia. Eur J Pediatr 148:218, 1988
65. Levine D, Madyastha P: Isoimmune neonatal neutropenia. Am J Perinatol3:231,1986
66. Berliner N: T gamma lymphocytosis and T cell chronic leukemias. Hematol Oncol Clin North Am 4:473,1990
67. Loughran TP Jr, Kadin M, starkebaum G, et al: Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. Ann Intern Med 102:169,1985
68. Ikeda H, Ozawa T, Takahashi H, et al. himmunological and hematological changes during high.dose immunoglobulin therapy in an infant with autoimmune neutropenia. Eur J Pediatr 146:412,1987
69. Dale D, Guerry D, Wewerka I, et al: Chronic neutropenia. Medicine (Baltimore) 58:128,1979
70. Loutit JF, Nisbet NW: The origin of osteoclasts. Immunobiology 161:193,1982
71. Simon GT, Burke Js: Electron microscopy of the spleen: III. Erythroleukophagocytosis. Am J Pathol58:451, 1970
72. Unanue ER, Allen PM: The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. Science 36:551, 1987
73. Collins FM. Cellular mechanisms of anti.mycobacterial immunity. Adv Exp Med Biol162:157, 1983

74. Trischmann TM: Natural and acquired resistance to *Trypanosoma cruzi*. Adv Exp Med Biol 162:365, 1983
75. Domer JE, Carrow EW: Immunity to fungal infections. Adv Exp Med Biol 162:383, 1983
76. Rager-Zisman B, Brosnan CF, Bloom BR: Macrophage oxidative metabolism: a defense mechanism against virus infection? Adv Exp Med Biol 162:489, 1983
77. Ralph P, Warren MK, Ladner MB, et al: Molecular and biological properties of human macrophage growth factor, CSF-1 (pt 1). Cold Spring Harb Symp Quant Biol 51:679, 1986
78. Meuret G, Hoffman G: Monocyte kinetic studies in normal and disease states. Br J Haematol 24:275, 1973
79. Simon LM, Robin ED, Phillips JR, et al: Enzymatic basis for bioenergetic differences of alveolar versus peritoneal macrophages and enzyme regulation by molecular O₂. J Clin Invest 59:443, 1977
80. Nathan CF: Secretory products of macrophages. J Clin Invest 79:319, 1987
81. Young LH, Liu CC, Joag S, et al: How lymphocytes kill. Annu Rev Med 41:45, 1990
82. Stuehr DJ, Nathan CF: Nitric oxide, a macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. J Exp Med 169:1543, 1989
83. Peters PJ, Neefjes JJ, Oorschot V, et al: Segregation of MHC class II molecules from MHC class I molecules in the Golgi complex for transport to lysosomal compartments. Nature 349:669, 1991
84. Kosco MH: Antigen presentation to B cells. Curr Opin Immunol 3:336, 1991
85. Rappolee DA, Werb Z: Macrophage-derived growth factors. Macrophages and Macrophage Activation. Russell SW, Gordon S, Eds. Springer-Verlag. Berlin, 1992, p 87

86. Cheyne C: Histiocytosis X. J Bone Joint Surg Br 53:366,1971
87. Komp DM, Herson J, Starling KA, et al: A staging system for histiocytosis X: a Southwest Oncology Group study. Cancer 47:798,1981
88. Bunch WG: Orthopedic and rehabilitation aspects of eosinophilic granuloma. Am J Pediatr Hematol Oncol 3:151, 1981
89. Dunger DB, Broadben V, Yeoman E, et al: The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans cell histiocytosis. N Engl J Med 321:1157,1989
90. Greenberger JS, Cassady JR, Jaffe N, et al: Radiation therapy in patients with histiocytosis: management of diabetes insipidus and bone lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:1749, 1979
91. Starling KA. Chemotherapy of histiocytosis. Am J Pediatr Hematol Oncol 3:157, 1981
92. Ceci A, DeTerlizzi M, Colella R, et al: Etoposide in recurrent childhood Langerhans cell histiocytosis: an Italian cooperative study. Cancer 62:2528,1988
93. Rosai J, Dorfman RF: sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder: analysis of 34 cases. Cancer 30:1174,1972
94. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Arch Otolaryngol 104:687, 1978
95. Foucar E, Rosai J, Dorfman R: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. Semin Diagn Pathol 7:19, 1990
96. Olsen EA, Crawford JR, Vollmer RT: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: case report and review of a multisystemic disease with cutaneous infiltrates. J Am Acad Dermatol 18:1322,1988
97. Suarez CR, Zeller WP, Silberman S, et al: sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: remission with chemotherapy. Am J Pediatr Hematol Oncol 3:235, 1983

98. Perry MC, Harrison EG, Burger EO, et al: Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: report of two cases and clinicopathologic review. *Cancer* 38:209,1976
99. Ware R, Friedman HS, Kinney TR: Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: late relapse despite continuous high-dose VP 16 chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 18:27,1990
100. Risdall RJ, McKenn RW, Nesbit ME, et al: Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44:993,1979
101. Arya S, Hong R, Gilbert EF: Reactive hemophagocytic syndrome. *Pediatr Pathol* 3:129, 1985
102. Suster S, Hilsenbeck S, Rywlin AM: Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hemopoietic organs. *Hum Pathol* 19:705, 1988
103. Beutler E, Grabowski GA: Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 2641
104. Tsal P, Lipton JM, Sahdev I, et al: Allogenic bone marrow transplantation in severe Gaucher disease. *Pediatr Res* 31:503,1992
105. Snyder EY, Deitcher DL, Walsh C, et al: Multipotent neural cell lines can engraft and participate in development of mouse cerebellum. *Cell* 68:33, 1992
106. Pastores G, Sibille A, Grabowski GA: Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in thirty-three patients treated for six to twenty-four months. *Blood* 82:408,1993
107. Krivit W, Shapiro EG: Bone marrow transplantation for storage diseases. *Treatment of Genetic Diseases*. Desnick RJ, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1991, p 203
108. Gleich GJ, Loegering DA: Immunobiology of eosinophils, *Annu Rev Immunol* 2:429, 1984
109. Ackerman SJ, Loegering DA, Venge P, et al: Distinctive cationic proteins of the human eosinophil granule: major basic protein, eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin, *J Immunol* 131:2977,1983

110. Lewis DM, Lewis JC, Loegering DA, et al: Localization of the guinea pig eosinophil major basic protein to the core of the granule. *J Cell Biol* 77:702, 1978
111. Butterworth AE, Vadas MA, Wassom DL, et al: Interactions between human eosinophils and *Schistosoma mansoni* II. The mechanism of irreversible eosinophil adherence. *J Exp Med* 150:14S6, 1979
112. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ: Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GM-CSF, *Blood* 73:1504, 1989
113. Carlson M, Peterson C, Venge P: The influence of IL-3, IL-5, and GM-CSF on normal human eosinophil and neutrophil C3b-induced degranulation, *Allergy* 48:437, 1993
114. Dent LA, Strath M, Mellor AL, et al: Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5, *J Exp Med* 172:1425, 1990
115. Coffman RL, Seymour BW, Hudak S, et al: Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice, *Science* 245:308, 1989
116. Vadas M, David JR, Butterworth A, et al: A new method for the purification of human eosinophils and neutrophils, and a comparison of the ability of these cells to damage schistosomes of *Schistosoma mansoni*, *J Immunol* 122:1228, 1979
117. Caulfield JP, Korman G, Butterworth AE, et al: The adherence of human neutrophils and eosinophils to schistosomes: evidence for membrane fusion between cells and parasites, *J Cell Biol* 86:46, 1980
118. Samoszuk M, Nansen L: Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia, *Blood* 75:13, 1990
119. Hubscher T: Role of the eosinophil in the allergic reactions: II, Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes, *J Immunol* 114:1389, 1975
120. Dri P, Cramer R, Spessotto P, et al: Eosinophil activation on biologic surfaces: production of O_2^- in response to physiologic soluble stimuli is differentially modulated by extracellular matrix components and endothelial cells, *J Immunol* 147:613, 1991

121. Chusid M, Dale D, West B, et al : The hypereosinophilic syndrome, *Medicine (Baltimore)* 54:1,1975
122. Sur S, Adolphson C, Gleich G: Eosinophils, *Allergy: Principles and Practice*, Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds, CV Mosby Co, St, Louis, 1993, p 169
123. Warren KS: Diseases due to helminths: introduction, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed, Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, Eds, Churchill Livingstone, New York, 1990, p 2134
124. Fauci A, Harley J, Roberts W, et al: The idiopathic hypereosinophilic syndrome, *Ann Intern Med* 7:78,1982
125. Zielinski RM, Lawrence WD' Interferon-alpha for the hypereosinophilic syndrome, *Ann Intern Med* 113:716,1990
126. Zabel P, Schlaak M: Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome, *Ann Hematol* 62:230, 1991
127. Smit AJ, van Essen LH, de Vries EGE: Successfullong-term control of idiopathic hypereosinophilic syndrome with etoposide, *Cancer* 67:2826, 1991
128. Denburg JA: Basophil and mast cell lineage *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 79:846,1992
129. Marone G: Control mechanisms of mediator release in human basophils and mast cells.*Immunol Invest* 17:707,1988
130. Stain C, Stockinger H, Scharf M, et al: Human blood basophils display a unique phenotype including activation-linked membrane structures. *Blood* 70:1872,1987
131. Macintyre EA, Lynch DC: Lymphocytosis: is it leukemia and when to treat. *Postgrad Med J* 64:42,1988
132. Kubic VL, Kubic fYr , Brunning RD: The morphologic and immunophenotypic assessment of the lymphocytosis accompanying *Bordetella pertussis* infection. *Am J Clin Pathol*95:809, 1991

133. Teggatz JR, Parkin J, Peterson L: Transient atypical lymphocytosis in patients with emergency medical conditions. Arch Pathol Lab Med 111:712,1987
134. Miale JB: Laboratory Medicine-Hematology, 6th ed. CV Mosby Co, St. Louis, 1982
135. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD: Unexplained opportunistic infections and CD4+ T -lymphocytopenia without HIV infection. N Engl J Med 328:373, 1993

Figuras

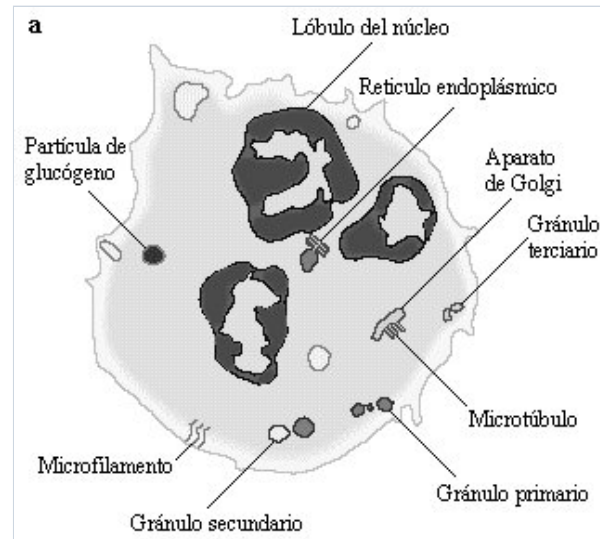


Figura 1a Esquema de un neutrófilo.

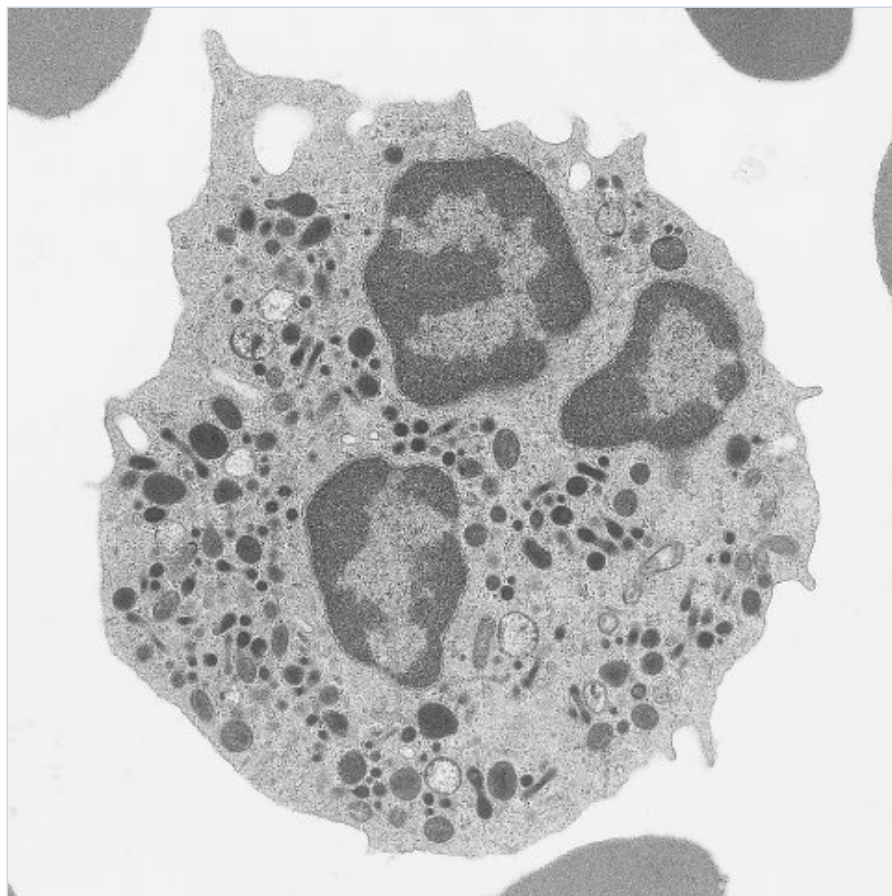


Figura 1b Micrografía electrónica de un neutrófilo

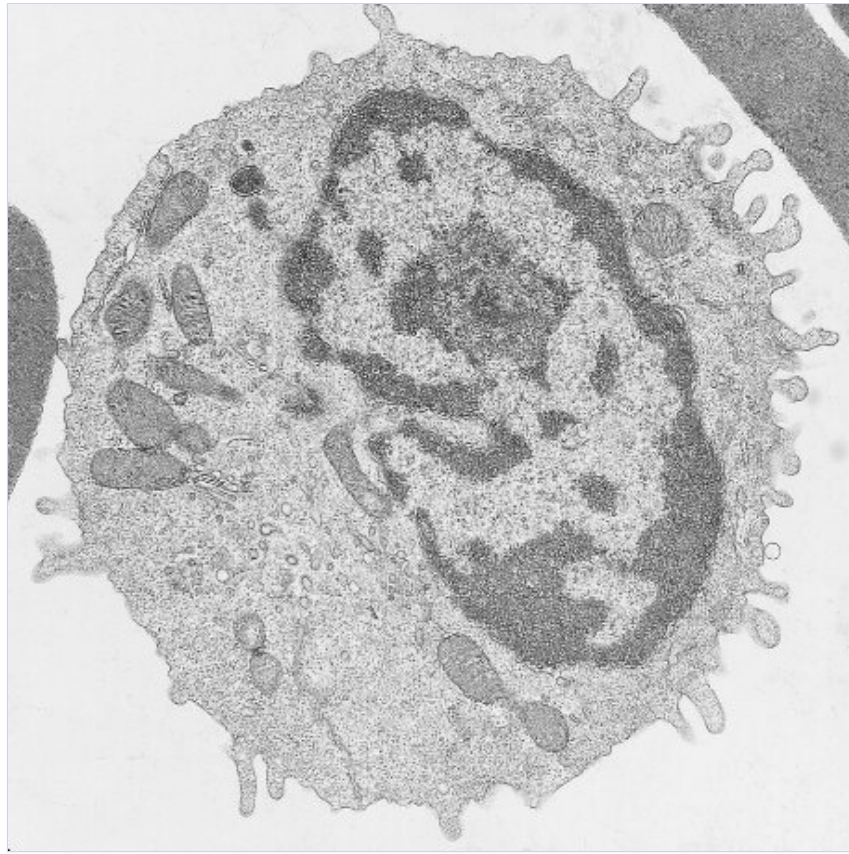


Figura 1c Micrografía electrónica de un monocito

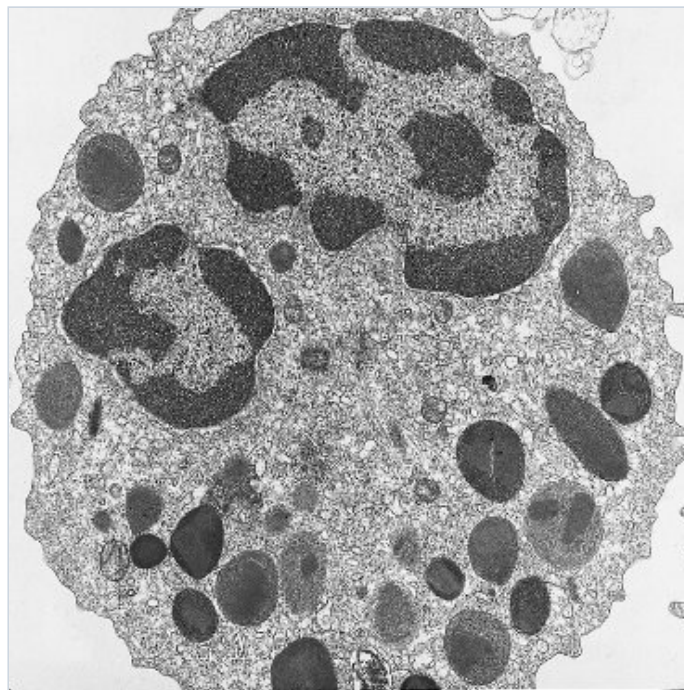


Figura 1d Micrografía electrónica de un eosinófilo

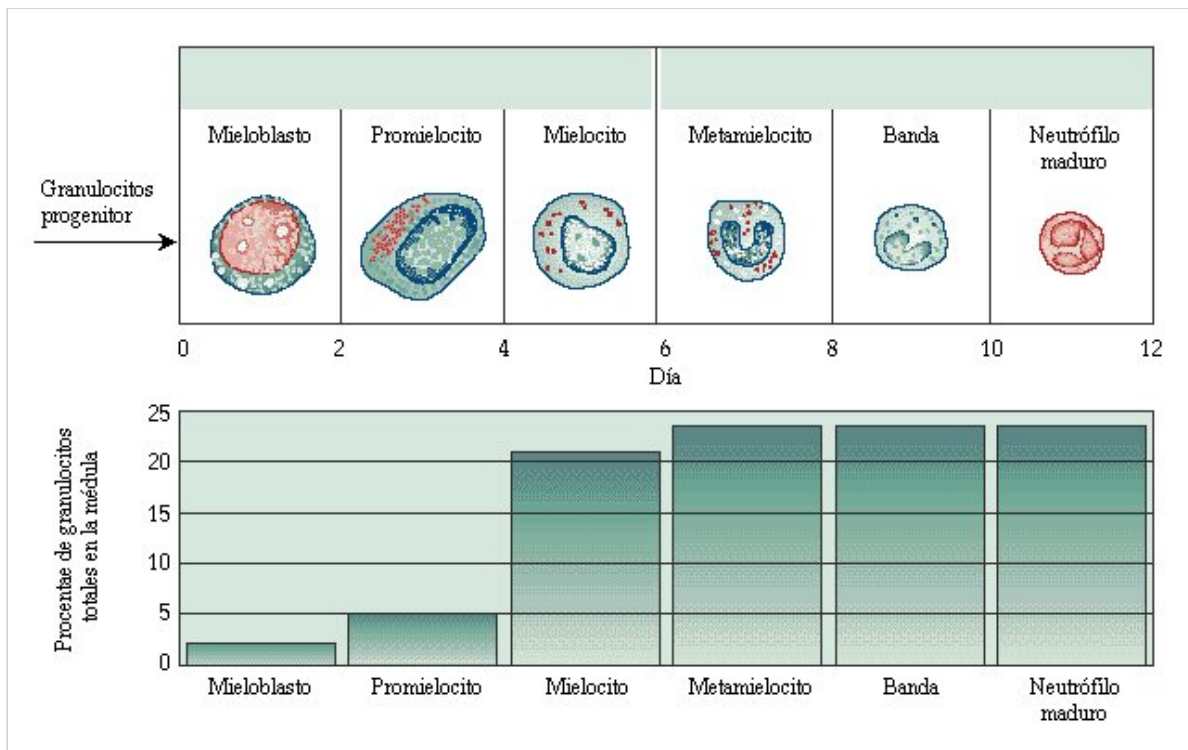


Figura 2 Proceso de maduración de los neutrófilos El proceso de maduración de los neutrófilos comienza en la médula ósea (a). Después de alrededor de 12 días, cerca del 10 por ciento de los neutrófilos maduros son liberados a la sangre periférica, en donde tienen una vida media de seis a 10 horas. Eventualmente los neutrófilos migran hacia los tejidos por diapedesis. El porcentaje de neutrófilos en cada fase de desarrollo (b) varía de alrededor de dos por ciento en la fase de mieloblasto hasta casi 25 por ciento en la fase de neutrófilo maduro.

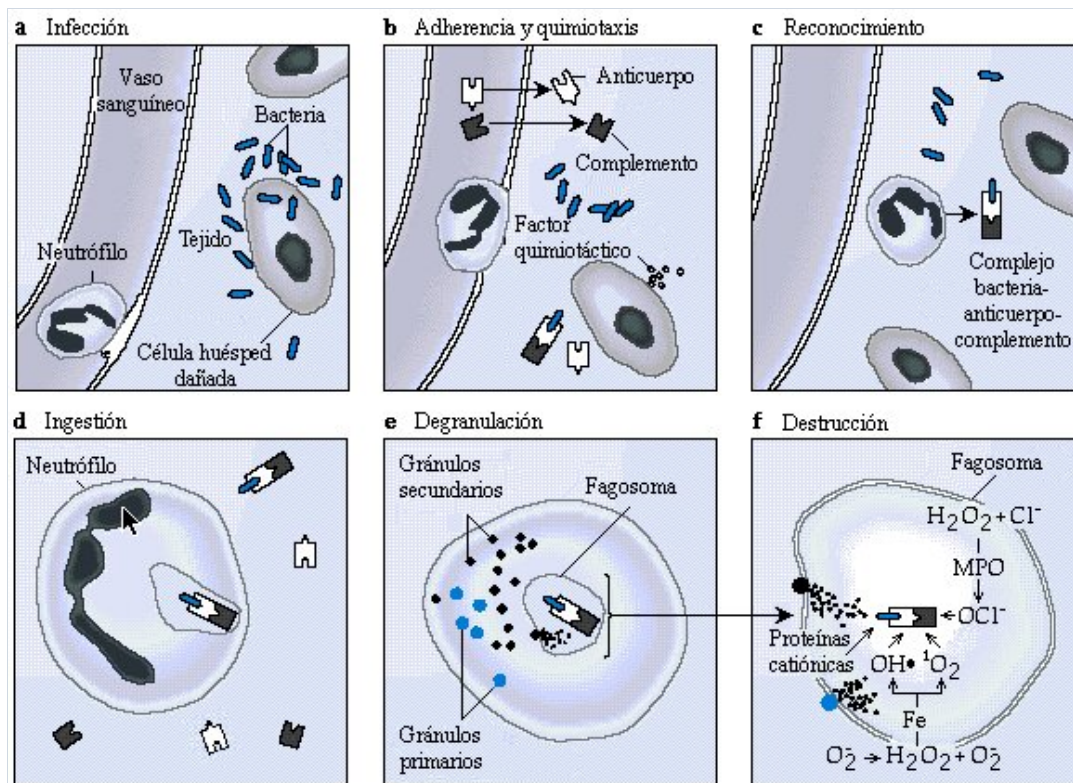


Figura 3 Respuesta del neutrófilo a la invasión bacteriana La respuesta del neutrófilo a la invasión bacteriana incluye varias fases. Una bacteria infecta una célula huésped y la lesiona (a). Los productos bacterianos, anticuerpos y complemento causan la liberación de factores quimiotácticos, que activan a un neutrófilo en el vaso sanguíneo adyacente. El neutrófilo se adhiere a la pared del vaso y sufre quimiotaxis y diapedesis en los tejidos (b) para seguir a los factores quimiotácticos a sus sitios de generación o expresión. El neutrófilo reconoce (c) e ingiere (d) el complejo bacteria, anticuerpo-complemento, formando un fagosoma. Después el neutrófilo sufre degranulación, un proceso en el que los gránulos de membrana se fusionan con la membrana plasmática (e). La degranulación libera diversas enzimas y aumenta el metabolismo oxidativo, cuyos productos son bactericidas (f). Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), producido a partir del superóxido (O_2^-) puede interactuar con O_2^- en presencia de hierro (Fe) para producir radicales hidroxilo ($OH\cdot$) y oxígeno solo ($^1O_2$), los cuales son muy tóxicos para las bacterias. Además, el H_2O_2 y el cloruro (Cl^-) se combinan en presencia de mieloperoxidasa (MPO) liberada en el fagosoma para producir hipoclorito ($HOCl$), que también es bactericida.

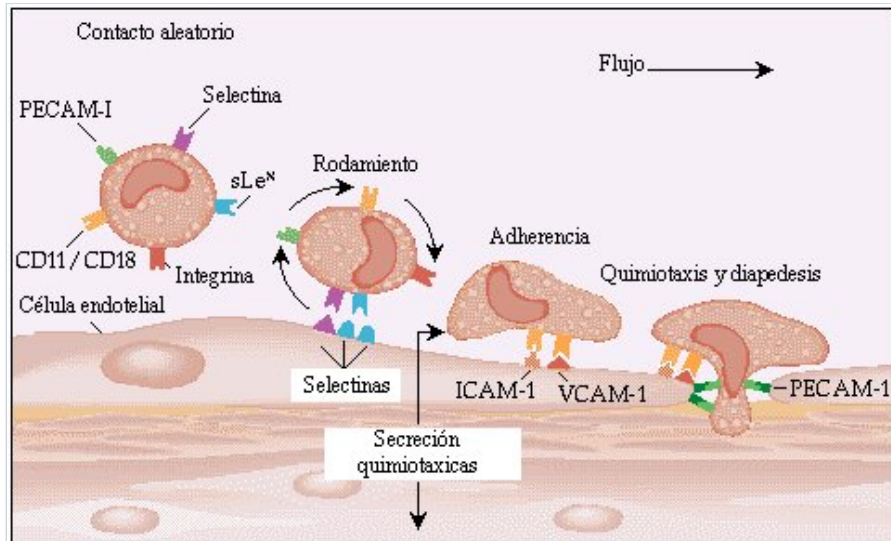


Figura 4 Salida de los neutrófilos de la sangre periférica. Los neutrófilos en sangre periférica existen en un reservorio circulante o de marginación. Los neutrófilos marginados ruedan a lo largo de la pared del vaso cuando sus carbohidratos de superficie interactúan con selectinas en las células endoteliales. Después de activarse por agentes quimiotácticos, los neutrófilos cambian de forma y se modifica la afinidad de sus moléculas integrinas por las moléculas de adhesión intercelular de la célula endotelial. Los neutrófilos pueden reptar y sufrir diapedesis al interactuar con moléculas de adhesión plaqueta-célula endotelial en la superficie endotelial y al liberar hidrolasas que permiten el paso de los neutrófilos a través de la membrana basal capilar. PECAM-1 significa molécula de adhesión plaqueta célula endotelial-1, sLe^x, carbohidrato sialil-Lewis x, ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1, y VCAM-1 es molécula de adhesión de célula vascular-1.

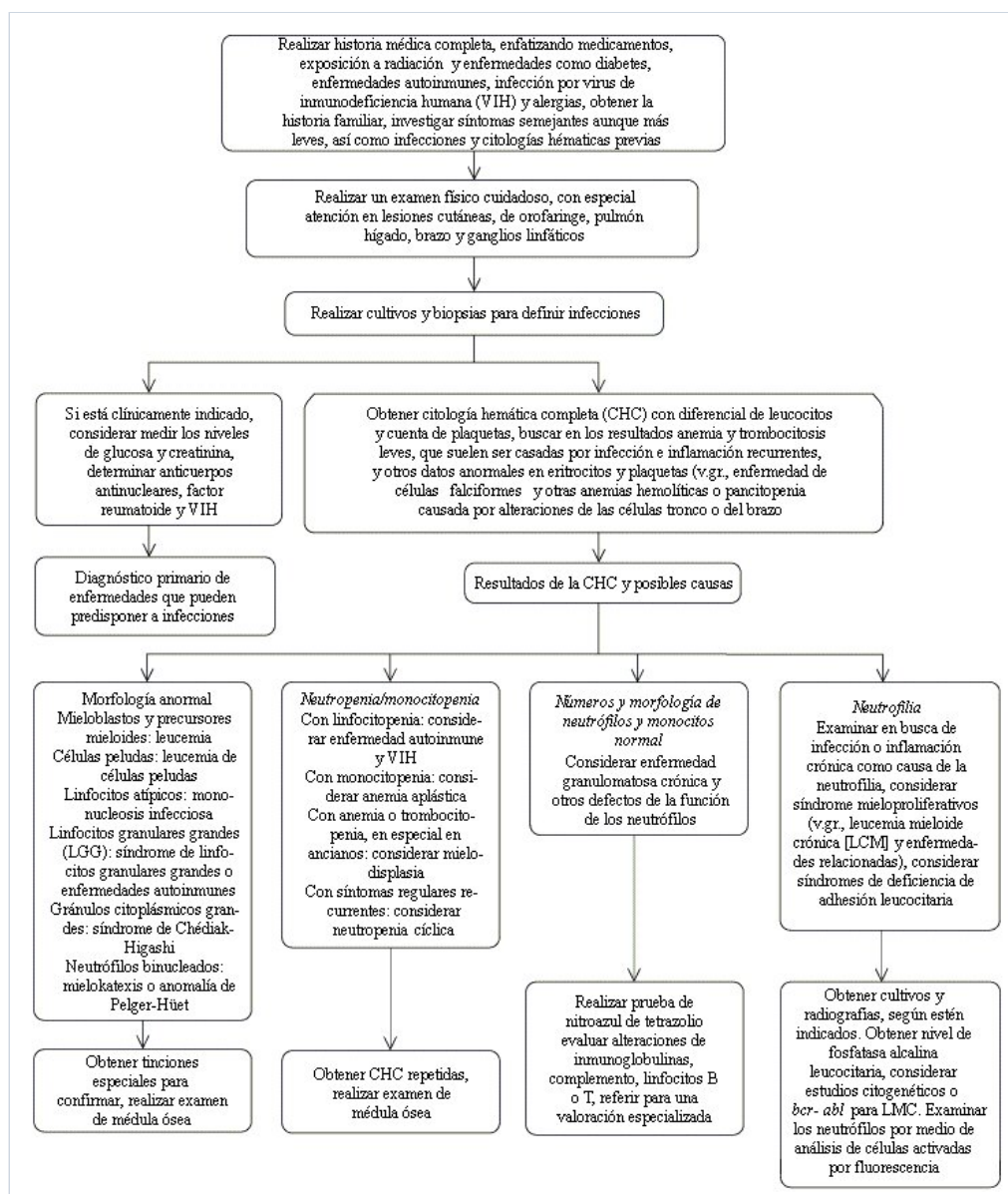


Figura 5 Evaluación de la infección recurrente Pasos en la evaluación de un paciente con infecciones recurrentes por un trastorno en las células fagocíticas.

VIII LEUCEMIAS Y TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS

DR. STANLEY L. SCHRIER

Biología de las leucemias

La leucemia puede definirse como la proliferación de un clon de células hematopoyéticas anormales que tiene las siguientes características: (1) mala respuesta a los mecanismos reguladores normales, (2) tendencia a tener menor capacidad de diferenciación celular normal, (3) capacidad de expandirse a expensas de las líneas mieloides o linfoides normales, y (4) capacidad de suprimir o deteriorar el crecimiento de células mieloides normales. Las leucemias se denominan y se clasifican de acuerdo con el tipo de célula hematopoyética que esté principalmente afectada. Las leucemias mieloides afectan a los descendientes de las células madre mieloide, mientras que las leucemias linfocíticas implican alteraciones de la línea celular linfoide. Las leucemias pueden ser agudas o crónicas, o pueden adoptar formas intermedias o variables. Sin tratamiento, incluso los trastornos crónicos pueden ser mortales.

Al caracterizar los rasgos de crecimiento de cualquier línea celular o in vitro, se usan términos específicos para definir los parámetros cinéticos celulares y tisulares. Se usa el examen microscópico para determinar el número de células en mitosis. La capacidad de incorporar timidina tritiada ($^3\text{H-TdR}$) en el núcleo define el índice de marcación.

Anteriormente se pensaba que la división rápida y descontrolada explicaba el aumento rápido de la masa tumoral en los pacientes con leucemia. Sin embargo, los mieloblastos normales tienen un tiempo de generación de 24 a 48 horas, mientras que los mieloblastos leucémicos tienen un tiempo de generación 15 a 60 horas. Aún más, la fracción de crecimiento de los mieloblastos leucémicos en el momento del diagnóstico es con frecuencia tan baja como del cinco al siete por ciento. La diferencia clave parece estar en el hecho que las células mieloides normales siguen una secuencia fija de desarrollo y pueden ser sometidas a división celular sólo hasta la etapa de mielocito, después de la cual las células se diferencian, circulan y mueren.¹ En las células normales, la apoptosis (en ocasiones denominada muerte celular programada) ocasiona condensación nuclear y degradación del ADN, produciendo patrones en escalera característicos en los geles de ADN.² En las células malignas, incluyendo las leucémicas, los programas de apoptosis parecen estar suprimidos en grado variable.³ Al parecer varios agentes antileucémicos actúan, en parte, al recuperar la apoptosis. Muchas células leucémicas se salen del ciclo celular normal y, en grados variables, son capaces de sufrir divisiones celulares en forma casi indefinida. El resultado es una masa de células en expansión que no mueren con una secuencia ordenada, y que retienen la capacidad de crecer aún más. Estas células se encuentran en fase G_1 prolongada, algunas veces llamada G_0 . Los mieloblastos leucémicos pueden dejar la médula, circular, establecerse en los órganos, dividirse y entrar de nuevo a la circulación.⁴

La fisiopatología de las leucemias se relaciona casi en forma directa con el impacto del número de células en

expansión. La población celular en crecimiento infiltra la médula ósea y hace que el paciente esté funcionalmente aplásico, lo que causa la muerte por infección o hemorragia. De 1 a 2 kg de células leucémicas que equivalen a $1-2 \times 10^{12}$ células, parecen ser suficientes para causar la muerte. El volumen ocupado por todas estas células será del orden de 1.7 L, que es el volumen medular total de un adulto medio. Las células leucémicas pueden también infiltrar otros órganos, principalmente hígado, bazo, ganglios linfáticos y meninges, y causar disfunción orgánica.

Debido a que el diagnóstico de leucemia no suele hacerse por métodos clínicos estándar a menos de que la masa de células tumorales sea de 10^9 células, es evidente que solo 10 duplicaciones de células tumorales (2^{10} es igual a un aumento de 1,000 veces) separan el número más pequeño detectable de células del número potencialmente letal. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), que pueden detectar una célula neoplásica en 100,000 células, son 100 a 1,000 veces más sensibles que los métodos morfológicos o citogenéticos estándar y mejoran mucho la detección de la enfermedad residual mínima [*ver adelante*, Leucemia mieloide crónica y Leucemias mieloides agudas]. Si no se usan técnicas de RCP, un paciente que se afirma que está en remisión completa de una leucemia aguda puede tener células leucémicas que no son detectables por clínica, y el número de estas células será de menos de 10^9 .

ONCOGENESIS

La etiología de las leucemias se está dilucidando gracias a los avances en la citogenética y biología molecular que comienzan a integrar piezas de información discordantes en apariencia: algunas leucemias en animales y al menos una leucemia humana (leucemia de células T del adulto) son causadas por virus tumorales ARN.⁵ Las leucemias en el hombre pueden ocurrir después de la exposición a radiaciones ionizantes.^{6,7} Agentes como el cloranfenicol, la fenilbutazona y el benceno llegan a producir hipoplasia medular, y un número importante de los pacientes que sobreviven al episodio pancitopénico⁸⁻¹⁰ desarrollan posteriormente leucemia; la terapia con agentes alquilantes se relaciona en ciertas situaciones clínicas con una incidencia de leucemia superior al 10 por ciento.¹¹⁻¹⁴ El tratamiento con agentes como el etopósido, que ataca la topoisomerasa II del ADN, puede causar rearreglo del gen *MLL* (leucemia mieloide-linfoide), que se localiza en la banda cromosómica 11q23. Se observan rearreglos del 11q23 en la leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en los síndromes mielodisplásicos (SMD).¹⁵ En la actualidad es evidente que existen alteraciones citogenéticas específicas en muchas, si no es que en todas, las leucemias [*ver tabla 1*].^{16,17}

Tabla 1 Algunas alteraciones citogenéticas observadas en las leucemias

	<i>Alteración cariotípica</i>	<i>Cuadro clínico</i>	<i>Correlación Francesa Americana- Británica(FAB)</i>
Leucemia mieloides	t(8;21)	Leucemia mieloblástica aguda	M ₂
	t(15;17)	Leucemia promielocítica aguda	M ₃
	t/del(11)	Leucemia monocítica aguda o mieloblástica aguda	M _{5a}
	inv/del(16)	Leucemia mielomonocítica aguda	M ₄ Eo
	t(9;22)	Leucemia crónica Leucemia mieloblástica aguda(rara vez) Leucemia linfocítica aguda [<i>ver adelante</i> t(9;22)]	--
	t(6;9)	Leucemia mieloblástica aguda o mielomonocítica con basofilia	M ₂ o M ₄
	inv(3)	Leucemia mieloblástica aguda con trombosis	--
	Trisomía 8	Leucemia mieloblástica aguda Síndrome mielodisplásico	--
	Pérdida del cromosoma 5 o 7	Leucemia mieloblástica aguda, incluyendo la forma relacionada con el tratamiento Síndrome mielodiplástico, incluyendo la forma relacionada con el tratamiento.	--
	7q	Leucemia mieloblástica aguda incluyendo la forma relacionada con el tratamiento Síndrome mielodisplásico, incluyendo la forma relacionada con el tratamiento	--
	5q	Leucemia mieloblástica aguda Síndrome mielodisplásico, (síndrome 5q-)	--
Leucemias linfoides	t(8;14), t/2;8) o t(8;22)	Leucemia linfocítica aguda - leucemia de Burkitt	L ₃
	t(9;22)	Leucemia linfocítica aguda [<i>ver antes</i> t(9;22)]	L ₁ o L ₂
	Trisomía 12	Leucemia linfocítica crónica	--

Nota: ver referencia 95.

La relación aparente de estas observaciones parece residir en los oncogenes, genes que pueden mediar la carcinogénesis. Los oncogenes están presentes en el genoma normal y es probable que participen en el crecimiento y/o diferenciación celulares. Parece ser que, en su sitio habitual dentro del cromosoma, los oncogenes están flanqueados por regiones que controlan su acción. Sin embargo, después de la exposición a eventos que causan aberraciones cromosómicas o a la acción de los retrovirus ARN que alteran al oncogén o su contexto, el oncogén es liberado de su restricción. Puede replicarse muchas veces e inducir el crecimiento no controlado de una clona de células que descienda de la célula que sufrió la alteración inicial. El cambio en oncogenes como el *bcl-2* puede suprimir la apoptosis, contribuyendo a la expansión de una clona.³ Es posible que se encuentren muchos factores adicionales involucrados en la etiología de las leucemias, como la predisposición genética o la resistencia y respuesta inmunológica a una clona maligna que haya surgido.

Identificación y diagnóstico de las leucemias

El diagnóstico de leucemia se basa en los hallazgos citológicos y morfológicos. El hallazgo de células anormales en la sangre periférica y la presencia en la médula de un infiltrado de células anormales que sustituyen a los elementos medulares normales establecen el diagnóstico. Una característica patognomónica en algunos casos de leucemia mieloblástica aguda (LMA) es el hallazgo de cuerpos de Auer (gránulos primarios anormales) en los mieloblastos. La biopsia de lesiones hepáticas, esplénicas, ganglios linfáticos o en piel también puede indicar el diagnóstico.

La aparición de un patrón leucémico es evidencia de leucemia mieloide aguda o de progresión a otra forma agresiva de leucemia. El frotis periférico no muestra una progresión ordenada de precursores granulocíticos en maduración, como lo muestra en la leucemia mielocítica crónica (LMC) estándar (i.e., 1 por ciento de mieloblastos, 3 por ciento de promielocitos, 10 por ciento de mielocitos, 20 por ciento de metamielocitos y 67 por ciento de neutrófilos y bandas). En lugar de eso, el frotis puede mostrar el patrón leucémico, a base de mieloblastos y neutrófilos con pocas formas intermedias. Una interpretación es que en la médula existe una nueva clona que es capaz de sufrir maduración ulterior.

Aunque las técnicas morfológicas estándar basadas en tinciones de Romanowski o tinciones con hematoxilina-eosina tienen uso limitado para clasificar las diversas formas de leucemia, las distinciones obtenidas por estas técnicas pueden servir desde el punto de vista clínico para elegir el tratamiento apropiado. Se están usando otras técnicas, como la inmunofenotipificación con anticuerpos monoclonales, el análisis citogénico y el análisis de rearrreglos de genes, para suplementar el análisis citológico estándar en el diagnóstico de las leucemias y en la detección de pequeños números de células leucémicas residuales en pacientes que en apariencia han experimentado remisión completa. Con frecuencia la célula maligna en las leucemias agudas es una célula indiferenciada primitiva y el marcador leucémico puede no ser mas que un indicador de regresión a un patrón de crecimiento más primitivo en lugar de la derivación de la línea leucémica.

PRUEBAS CITOQUIMICAS

El grupo Franco-Americano-Británico (FAB) analizó pacientes con leucemia aguda usando frotis de aspirados de médula ósea con tinción de Romanowski para hacer la diferenciación morfológica general, tinciones con

mieloperoxidasa o Sudan negro B para detectar células mieloides, y la reacción de anftol ASD cloroacetato esterasa (NASDA) con inhibición por fluoruro de sodio para identificar monocitos.^{18, 19} Las células de leucemias agudas de origen mieloide son en general mieloperoxidasa positivas. Se han identificado siete subgrupos de leucemia mieloide aguda, de M₁ a M₇. Para que un trastorno se clasifique como leucemia mieloide aguda en el sistema FAB, los blastomas deben constituir más del 30 por ciento y los precursores eritroides menos del 50 por ciento para todas las células nucleadas de la médula. La excepción a esta regla general es la variante M₆, en la que hay extensa proliferación de los precursores eritroides inmaduros. El subgrupo M₇ identifica pacientes con leucemia megacarioblástica aguda. Por lo general, la médula presenta fibrosis y no puede aspirarse en tales casos. Por lo tanto, las tinciones citoquímicas de las células de la médula no pueden utilizarse para definir a este subgrupo. La identificación de M₇ requiere estudios de sangre periférica mediante microscopía electrónica para demostrar la actividad de peroxidasa plaquetaria característica o análisis de anticuerpos monoclonales o policlonales para identificar la reactividad antigénica relacionada con el Factor VIII (factor plaquetario de von Willebrand) o glucoproteína IIb de la plaqueta.^{20, 21} Las células leucémicas agudas de origen linfoide son mieloperoxidasa negativas; se han establecido tres subgrupos, de L₁ a L₃ [*ver tabla 2*].

***Tabla 2* Clasificación Franco-Americana-Británica de las leucemias
agudas**

<i>Clase</i>		<i>Descripción</i>	<i>Reacción a la tinción</i>		
			<i>Mieloperoxidasa</i>	<i>Naftol ASD Cloracetato esterasa(NASDA)</i>	<i>NASDA con inhibicion con fluoruro de sodio</i>
<i>Mieloides</i>	M ₁	Leucemia mieloide aguda sin maduración	> 3% de células positivas	> 3% de células positivas	< 3% de células positivas
	M ₂	Leucemia mieloide aguda con maduración	> 50% de células positivas	> 25% células positivas	> 25% células positivas
	M ₃	Leucemia promielocítica aguda hipergranular	> 50% de células positivas	> 25% células positivas	> 25% células positivas
	M ₄	Leucemia mielomonocítica aguda (bien diferenciada) Con eosinófilos anormales en la médula (M ₄ Eo)	> 25% células positivas	> 50% de células positivas	de 3 a 25% células positivas
	M ₅	Leucemia monocítica aguda (pobrement diferenciada) Más de 80 por ciento de monoblastos (M _{5a}) Más de 20 por ciento de promonocitos y monocitos (M _{5b})	≤ 3 de celulas positivas	> 50% de células positivas	≤ 3 de celulas positivas
	M ₆	Eritroleucemia	sin reacción	≤ 3 de celulas positivas	≤ 3 de celulas positivas
	M ₇	Leucemia megacario blástica aguda	sin reacción	Números variables de células positivas	Inhibicion variable
<i>Linfocíticos</i>	M ₁	Leucemia linfocítica aguda	sin reacción	≤ 3 de celulas positivas	≤ 3 de celulas positivas

	(variante común de la niñez-poblacion homogénea)			
M ₂	Leucemia linfocítica aguda (variante común) del adulto-población heterogénea)	sin reacción	≤3 de celulas positivas	≤3 de celulas positivas
M ₃	Tipo celular de Burkitt	sin reacción	≤3 de celulas positivas	≤3 de celulas positivas

Nota: ver la referencia 15.

MARCADORES DE SUPERFICIE CELULAR

La inmunofenotipificación con anticuerpos para marcadores de células T y B pudiera ser útil en el diagnóstico de las leucemias. Los linfocitos B maduros se caracterizan por la presencia de inmunoglobulinas en la superficie de la membrana (SmIg), mientras que sus progenitores, denominadas células pre-B, no tienen SmIg pero contienen cadenas pesadas citoplásmicas (Cμ). Los estudios de maduración diferencial de los linfocitos B, que van desde el más primitivo hasta el más diferenciado, o células plasmáticas, pueden distinguirse en la actualidad por medio de anticuerpos monoclonales que reconocen diferentes antígenos de superficie celular. Del mismo modo, pueden utilizarse anticuerpos monoclonales para identificar a todos los linfocitos T, los subgrupos colaborador/inductor o supresor de linfocitos T, así como los linfocitos T maduros e inmaduros. Se han generado anticuerpos monoclonales que pueden identificar antígenos específicos para la diferenciación de células mieloides, monocitos, plaquetas y formas inmaduras de eritrocitos [ver tabla 3].²²

Tabla 3 Inmunofenotipificación de las leucemias agudas

<i>Tipo de leucemia</i>	<i>Anticuerpos monoclonales que producen reacción positiva</i>
Leucemia mieloblástica aguda, promielocítica aguda, mielomonocítica aguda y monocítica aguda (M ₁ -M ₅)	Anti-CD13 (anti-My-7) Anti-CD14 (anti-My-4) Anti-CD34 (anti-My-10) Anti-CD33 (anti-My-9)
Eritroleucemia (M ₆)	Anti-glicoforina A Anti-espectrina
Leucemia megacarioblástica aguda (M ₇)	Antiplaqueta IIIa Anti-plaqueta GPIb
Leucemia linfocítica aguda (tipo ACLLA)	Anti-CD10 (anti-ACLLA)
Leucemia linfocítica aguda (tipo células T)	Anti-CD5 (anti-Leu-1 u OKT1) Anti-CD3 (anti-Leu-4 u OKT3) Anti-CD2 (anti-T11 o anti-Leu-5)
Leucemia linfocítica aguda (tipo células B)	Anti-CD19 (anti-B4) Anti-CD20 (anti-B1)
Leucemia linfocítica aguda (tipo leucemia de Burkitt)	SmIg (inmunoglobulina de membrana de superficie) Anti-CD19 Anti-CD20
Otros	Anti-CD34 (identifica una célula primitiva que prolifera)

Nota: ver referencia 17

OTROS MARCADORES CELULARES

La desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) es una enzima que no existe en los linfocitos periféricos normales de origen T o B ni en las células mieloides. Sin embargo, se encuentran niveles altos en el tejido tímico normal, en los linfoblastos de la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica aguda de la niñez, en las líneas celulares linfoblastoides T humanas, en los blastos malignos en algunos casos de crisis blástica en la LMC y en los linfoblastos de la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica aguda de la infancia.²³

Por razones aún no conocidas, la actividad de algunas enzimas intracelulares varía en algunas formas de leucemia linfoblástica aguda. La adenosin diaminasa está elevada en la variante linfocítica T (LLA-T), y la 5'-nucleotidasa y la purina nucleósido fosforilasa están disminuidas en la LLA-T.²²

Los niveles altos de la enzima sérica lisozima (muramidasa) indican la presencia de leucemia monocítica o mielomonocítica.

El análisis citogenético es cada vez más útil en el diagnóstico y evaluación de pronósticos [ver tabla 1]. Se han desarrollado pruebas moleculares para los genes de las inmunoglobulinas y genes de los receptores de las células T que pueden ayudar en la identificación del origen de las células leucémicas. Al madurar las células B, redistribuyen sus genes variables (V), de diversidad (D) y de unión (U) para producir una inmunoglobulina específica. Durante la maduración estos rearrreglos ocurren en una secuencia ordenada: primero hay rearrreglo de las cadenas pesadas, luego de las cadenas ligeras *k* y al final de las cadenas ligeras *l*. Todas las células B que se originan de una sola clona tienen un rearrreglo único en los genes de las inmunoglobulinas. Una vez que ha ocurrido la expansión de una línea de linfocitos B monoclonal, o maligna, y que la misma abarca el uno por ciento o más de la población total de linfocitos, el rearrreglo de los genes que codifican la inmunoglobulina específica puede detectarse por medio de una sonda molecular. Así, dichas sondas permiten determinar si una expansión linfocítica es clonal, es decir, neoplásica, y si se originó en las células B.^{22, 24} De igual forma, los genes de los receptores de las células T sufren rearrreglos durante su diferenciación, y la clonicidad se puede estudiar por sondas para identificar la expansión maligna de una línea de linfocitos T.²⁵⁻²⁹

Las sondas moleculares ofrecen ventajas sobre los estudios cariotípicos porque pueden utilizarse para analizar la citogenética de las células que no están sometidas a mitosis. Por ejemplo, se ha identificado un área llamada región agrupada de punto y ruptura (*bcr*) en el sitio del cromosoma 22 donde ocurre la traslocación recíproca con el cromosoma 9 en la LMC. Un nuevo gen de fusión, el *bcr-abl*, se produce en el sitio del brazo largo del cromosoma 9 en donde el gen *c-abl* se inserta en forma recíproca en el gen *bcr* del cromosoma 22. Al emplear sondas para detectar expansión clonal de células leucémicas que expresan el gen *bcr-abl*, puede identificarse el equivalente a la traslocación 9;22. El uso de RCP para producir amplificación del ADN aumenta mucho la sensibilidad de esta prueba y permite la detección de una célula que porte el marcador leucémico *bcr-abl* entre 100,000.

Principios de tratamiento

El tratamiento de algunas leucemias ha variado desde los intentos por inducir una remisión completa a los intentos por lograr la curación. En las leucemias agudas y en la leucemia mieloide crónica existe la posibilidad de curación si el conocimiento técnico coincide con las circunstancias apropiadas y la disposición del paciente de someterse a programas agresivos y peligrosos. Estos últimos incluyen programas de intensificación quimioterapéutica o trasplante de médula ósea en las leucemias agudas, y trasplante de médula ósea en la leucemia mieloide crónica. Los tratamientos pueden aumentar el riesgo de mortalidad del paciente, por lo que se realizan en centros especializados. Por tanto, al planear el tratamiento debe intentarse llegar al diagnóstico definitivo usando información clínica, morfológica clásica, citoquímica, citogenética, biología molecular y análisis de los marcadores de superficie celular. Posteriormente se debe determinar si es posible tratar de conseguir la curación, dada la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento requerido, la edad y condición general del paciente y las actitudes de éste hacia el programa después de que se le ha dado la información necesaria. Si se considera imposible obtener curación por la afección general, se trata con agentes citotóxicos para reducir la masa tumoral total y para mejorar la función orgánica y la calidad de vida.

Muchos de los programas terapéuticos están compuestos por varias fases. Existe una fase de inducción, en la cual la masa tumoral es tratada en forma agresiva para reducir o bloquear la carga de células leucémicas clínicamente detectable, esto es, para inducir la remisión clínica. Sigue una segunda fase, llamada de consolidación o citorreducción, en la que las células leucémicas, que probablemente sobrevivieron a la fase de inducción, de 10^8 a 10^9 son reducidas aún más por uno o más ciclos de quimioterapia adicional. A veces se realiza una tercera etapa de quimioterapia; ésta busca destruir las células leucémicas residuales o disminuir su número a un nivel por debajo del cual ya no puedan volver a poblar los tejidos. Esto se logra administrando ciclos intensivos de combinaciones de agentes mientras el paciente está en remisión clínica completa. Los pacientes en remisión pueden tolerar dosis mayores de quimioterapia porque su función medular es esencialmente normal. Los programas de intensificación tempranos y tardíos causan hipoplasia medular y por lo general requieren hospitalización. La evidencia respecto a su eficacia ha sido diversa: las remisiones completas prolongadas observadas por algunos investigadores no han sido reproducidas por algunos investigadores no han sido reproducidas por otros.³⁰ Se está considerando y evaluando el papel de la terapia de mantenimiento en varias formas de leucemia.

La elaboración de programas de quimioterapia que aprovechan la cinética del ciclo celular en diferentes partes del tratamiento sólo ha demostrado moderada utilidad hasta la fecha.³¹ Al parecer, en el momento de diagnóstico la mayor parte de los blastos leucémicos están en una fase G_1 prolongada o G_0 y no pueden ser afectados por los agentes que actúan específicamente en el ciclo celular.

La acción de los programas quimioterapéuticos consiste sólo en la destrucción de una fracción determinada de células en una población; por tanto, mientras mayor sea la carga de células tumorales, más difícil resultará realizarlos. Como la leucemia causa aplasia medular funcional y como los medicamentos que se usan son predominantemente mielosupresores, las infecciones y las hemorragias son problemas clínicos limitantes.

Las combinaciones de medicamentos pueden a veces causar destrucción sinérgica de blastos leucémicos sin destruir un número igual de células normales. Si existen agentes selectivos el trabajo es mucho más fácil. En la LLA, la prednisona, vincristina y L-asparaginasa muestran toxicidad selectiva para los linfoblastos leucémicos. Por el contrario, no hay agentes que actúen selectivamente en la LMA. Es probable que el tratamiento de esta entidad cause la muerte de blastos normales y leucémicos por igual.

Un método alternativo en investigación actual se basa en el uso de agentes que podrían inducir a las células leucémicas inmaduras a sufrir diferenciación terminal de tal forma que no puedan dividirse más y finalmente mueran. El mejor ejemplo es el uso del ácido *trans*-retinoico total (ATR) para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA).

Otra posibilidad es la administración de modificadores de la respuesta biológica como el interferón, que se está utilizando para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Si la enfermedad produce problemas locales graves puede tratarse con tratamiento local. Por ejemplo, la infiltración del sistema nervioso central puede tratarse con radiación craneoespinal, con methotrexate o citarabina intratecales, o con combinaciones de radiación y quimioterapia intratecal.

La hiperuricemia es un problema común; el aumento del recambio celular produce una carga de ácido úrico, que si no se trata apropiadamente, puede causar nefropatía por uratos y artritis gotosa.³²

Es importante mantener o mejorar el estado nutricional de los pacientes que se someten a quimioterapia. Se puede requerir alimentación suplementaria para evitar el desarrollo de hipoalbuminemia y pérdida de la inmunocompetencia, y para apoyar la regeneración óptima de las células tronco. Suele requerirse nutrición parenteral total durante la inducción de remisión en la LMA.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

El trasplante de médula ósea es una modalidad reconocida de tratamiento de la anemia aplásica, y se ha usado experimentalmente para tratar la talasemia mayor. Sin embargo, en la actualidad se utiliza sobre todo en el tratamiento de enfermedades malignas, en particular las leucemias agudas y la leucemia mieloide crónica.³³

El propósito del trasplante de médula ósea es restaurar en la médula ósea las funciones de las células tronco con proliferación normal. En el caso del trasplante alogénico para la leucemia, también se desea el efecto de injerto contra células leucémicas. El donador puede ser el paciente (para trasplante autólogo), un gemelo idéntico del paciente (para trasplante isogénico o sinérgico), o un donador histocompatible (para trasplante alogénico), por lo general un hermano. La determinación de la histocompatibilidad incluye comparar al donador y al receptor en sus loci para HLA-A-A, -B, -C, y -D. Un paciente determinado tiene del 30 al 40 por ciento de probabilidades de tener un donador consanguíneo histocompatible. Sin embargo, un donador histocompatible no es un candidato perfecto para trasplante. Dicho donador es compatible simplemente en los loci de histocompatibilidad mayor; quedan incompatibilidades menores, y los injertos alogénicos suelen ser rechazados, a menos que se modifiquen las respuestas inmunes del receptor.³⁴⁻³⁶

Trastornos mieloproliferativos

El término mieloproliferativo fue propuesto por Dameshek, quien observó que una proliferación medular exuberante de granulocitos, elementos eritroides, megaloblastos, osteoblastos y fibroblastos, caracterizaba a enfermedades como la leucemia mielocítica crónica, la metaplasia mieloide agnogénica, la policitemia vera, la trombocitopenia esencial, la leucemia mieloblástica aguda y la eritroleucemia (enfermedad de Di Guglielmo). Los trastornos crónicos: leucemia mielocítica crónica, metaplasia mieloide agnogénica, policitemia vera y trombocitemia esencial, tendían a sufrir evolución hacia la crisis blástica, afección parecida a la leucemia mieloblástica aguda. Es más, había interconversiones aparentemente regulares dentro del grupo, de manera que la policitemia vera, concretamente si se trataba con radiofósforo, evolucionaba hacia una enfermedad parecida a la metaplasia mieloide agnogénica.³⁷ Sin embargo, se ha discutido la idea de unificar estas enfermedades como trastornos mieloproliferativos.^{23,28} Por ejemplo, más del 90 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide crónica muestran una alteración citogenética, la traslocación 9;22 que produce el cromosoma Filadelfia (Ph⁺). No obstante, los pacientes con policitemia vera, metaplasia mieloide agnogénica y trombocitemia esencial rara vez, si es que alguna, muestran este patrón citogenético.

La medición de las isoenzimas de la G6PD (Gg,^A Gd^B, ^{a-}) en mujeres heterocigotas ha permitido clasificar la situación al demostrar que varios de los tratamientos comparten un patrón de crecimiento clonal similar. Esta técnica ha mostrado un patrón común en las células de sangre periférica de pacientes heterocigotos para la G6PD

con policitemia vera, leucemia mielocítica crónica, metaplasia mieloide agnogénica o trombocitemia esencial.³⁹ En un paciente con un trastorno mieloproliferativo, los eritrocitos, granulocitos, plaquetas, al igual que los monocitos y macrófagos circulantes, tienen sólo una isoenzima de G6PD, mientras que la piel y fibroblastos medulares cultivados muestran cantidades aproximadamente iguales de las dos isoenzimas, en general Gg,^B Gd^A. Por lo tanto, es probable que todas las células de la sangre periférica se originen de una misma clona maligna, mientras que los fibroblastos medulares y cutáneos se desarrollen de varias clonas normales. Este dato significa que la fibrosis medular que se ve en pacientes con esta enfermedad tal vez sea reactiva, y no un componente de la proliferación clonal hematopoyética maligna.

Es más, cuando pacientes heterocigotos para G6PD son tratados y entran en remisión clínica, las células de la sangre periférica aún muestran sólo el marcador G6PD de la clona maligna. Por lo tanto, la quimioterapia tradicional para las enfermedades mieloproliferativas crónicas no suprime la clona maligna y permite el crecimiento de las clonas normales. En lugar de ello, el tratamiento induce una mejor respuesta de la clona maligna a los mecanismos reguladores. Los trastornos mieloproliferativos crónicos pueden originarse de una mutación en una sola célula tronco pluripotencial, y los diferentes síndromes clínicos probablemente reflejen diversas respuestas de la clona maligna a los mecanismos reguladores.⁴⁰

Trastornos mieloproliferativos crónicos

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La trombocitemia esencial es un síndrome clínico caracterizado por episodios tromboembólicos o hemorragias espontáneas repetidas relacionadas con un aumento importante en el número de plaquetas circulantes.

METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA

Diagnóstico

La metaplasia mieloide agnogénica suele aparecer en personas mayores de edad. El paciente busca atención médica cuando se percata de la presencia de esplenomegalia o tiene síntomas de alteraciones hipermetabólicas y hematológicas, en particular anemia. Los datos clínicos incluyen pérdida de peso como resultado del hipermetabolismo, hiperuricemia acompañada de artritis gotosa o nefropatía por uratos, hepatoesplenomegalia masiva, usualmente causada por hematopoyesis difusa extramedular, linfadenopatías debidas a hematopoyesis extramedular, a veces expansión del volumen plasmático que se manifiesta por edema, derrame pleural y ascitis. El frotis de sangre periférica es leucoeritroblástico y muestra glóbulos rojos distorsionados con cola, glóbulos rojos nucleados, plaquetas gigantes y células mieloides inmaduras, incluyendo mieloblastos. En el examen radiológico se observa osteoesclerosis. La médula ósea no puede ser aspirada, y la biopsia de médula muestra fibrosis,⁴² aumento en el número de megacariocitos y mielopoyesis con desviación a la izquierda en la cuenta diferencial. Las plaquetas y los glóbulos blancos pueden estar elevados, disminuidos o normales.

La anemia es frecuente y está causada por la combinación de hemodilución secundaria a la expansión de volumen plasmático, la mayor destrucción de eritrocitos en el bazo, la hipoplasia eritroide en la médula ósea fibrótica y la eritropoyesis ineficaz en un bazo aumentado de tamaño o en la médula fibrótica. El tiempo de sangrado puede estar prolongado a pesar de que las cuentas de plaquetas sean normales o estén aumentadas, lo que indica un

trastorno en la función plaquetaria. El nivel de fosfatasa alcalina leucocitaria es alto. En raras ocasiones la hematopoyesis extramedular causa hipertensión portal con hemorragia por várices esofágicas, las masas de tejido hematopoyético pueden ocasionar también compresión de la médula espinal.

Ocurre eritromelalgia (una sensación de quemadura en las manos y pies que se alivia con el enfriamiento local) en la metaplasia mieloide agnogénica, lo mismo que en otros padecimientos mieloproliferativos crónicos. Los pacientes afectados, que tienen aumento en las cuentas plaquetarias, responden con prontitud al tratamiento con 0.3 g de aspirina administrados una vez al día.⁴³ Puede desarrollarse hepatomegalia en pacientes con metaplasia mieloide agnogénica, en parte como resultado de la hematopoyesis extramedular, y puede ocurrir fibrosis sinusoidal hepática.⁴⁴ Los trastornos mieloproliferativos crónicos pueden ocasionar trombosis de la vena hepática y síndrome de Budd-Chiari.^{45,46}

La enfermedad que se debe excluir en el diagnóstico diferencial es el carcinoma diseminado con participación de la médula ósea y que esté causando un frotis leucoeritroblástico.⁴⁷ La historia clínica y la presencia de células de carcinoma en la muestra de biopsia medular suelen resolver el problema. En ocasiones se ha pensado que la tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas pueden producir una entidad similar a la metaplasia mieloide agnogénica, pero no existe evidencia clínica convincente.⁴⁸ Otras entidades diferentes a la metaplasia mieloide agnogénica que puede causar mielofibrosis llegan a manifestarse clínicamente en menos de cuatro meses. En una gran serie, la leucemia de células peludas (LCP) se diagnosticó erróneamente como metaplasia mieloide agnogénica. La (LCP) puede presentarse con una médula infiltrada y no aspirable que contiene cantidades aumentadas de reticulina, pero a diferencia de la médula ósea de la metaplasia mieloide agnogénica, no muestra evidencia de mieloproliferación.⁴⁹

Por lo general, la leucemia mielocítica crónica no produce un frotis leucoeritroblástico; otras características distintivas de la LMC son infiltración de la médula con una línea predominantemente granulocítica, la presencia del cromosoma Ph¹ en el 80 al 90 por ciento de los casos, y un nivel bajo de fosfatasa alcalina de los neutrófilos.

La metaplasia mieloide agnogénica pudiera ser un trastorno de la célula tronco, en la cual la clona anormal se diferencia en granulocitos, glóbulos rojos y plaquetas. Es posible que la fibrosis medular sea un fenómeno secundario, debido a que los fibroblastos no comparten los marcadores cariotípicos ni los marcadores enzimáticos de la clona anormal.⁵⁰

Tratamiento

El tratamiento se debe dirigir a resolver los problemas clínicos más importantes. Los datos indicadores de mal pronóstico son fiebre inexplicable, pérdida de peso, sudores nocturnos, anemia y trombocitopenia.⁴⁹ El pronóstico no se afecta por factores como el número de células mieloides inmaduras en sangre periférica, el tamaño hepático o esplénico, o el grado de fibrosis o de celularidad de la médula. Si el paciente está anémico por el defecto en la producción, el tratamiento con andrógenos, en dosis de 150 mg/día de oximetolona o un medicamento equivalente, puede producir expansión de la masa de eritrocitos en dos meses. Los efectos colaterales son hepatitis colestásica en el 15 por ciento de los casos, retención de líquidos y virilización en las mujeres.

Si el paciente presenta síntomas relacionados con la esplenomegalia (sensación de plenitud, incapacidad para

inclinarse hacia adelante o dolor pleural debido a infarto esplénico), el tratamiento con busulfán, en dosis de 2 a 4 mg/día administrado durante varias semanas o meses, puede reducir el tamaño del bazo (o del hígado). Sin embargo, por lo general dicho tratamiento causa anemia, neutropenia o trombocitopenia intolerables. La hidroxiurea, prescrita por vía oral en dosis de 20 a 30 mg/kg/día, también disminuye el tamaño del hígado y del bazo, pero debe vigilarse estrechamente el recuento sanguíneo con este tratamiento. Las dosis pequeñas de radioterapia local (un total de 200 a 500 cGy (200 a 500 rads)) pueden en ocasiones reducir el tamaño del bazo, pero en la metaplasia mieloide agnogénica este tratamiento puede causar efectos dañinos sobre tejidos no irradiados y pancitopenia importante, y los efectos benéficos son sólo a corto plazo.⁵¹

Se puede realizar esplenectomía, pero es peligrosa en pacientes de edad avanzada y la trombocitopenia posesplenectomía puede causar hemorragia, trombosis, o ambas. Se ha expresado la preocupación de que la esplenectomía elimina la única médula funcional residual en pacientes con metaplasia mieloide agnogénica. Sin embargo, en este trastorno el bazo pudiera ser un lugar inadecuado para la hematopoyesis eficaz. La esplenectomía produce una respuesta satisfactoria en casos de anemia hemolítica; al igual que en la trombocitopenia, se encuentran megacariocitos residuales en la médula. La esplenectomía profiláctica no está justificada; en una serie grande se demostró que al menos la mitad de los pacientes con metaplasia mieloide agnogénica nunca necesitaron este procedimiento.⁴⁹

En ocasiones los síntomas de hipermetabolismo, como la diaforesis, la fiebre poco intensa y la pérdida de peso, responden a la hidroxiurea, administrada por vía oral en dosis de 20 a 30 mg/kg/día. La hiperuricemia se maneja con 100 mg de alopurinol, administrado tres veces al día con un mínimo de 3 L/día de líquidos. Puede ocurrir trombocitopenia que en ocasiones causa hemorragia, quizá relacionada con el trastorno en la función plaquetaria. La hemorragia aguda puede manejarse transfundiendo seis unidades de plaquetas en forma diaria hasta que cese la hemorragia. La trombosis trombocitémica es más difícil de manejar.

Pueden intentarse los medicamentos antiplaquetarios, como la aspirina, 160 a 320 mg/día. El interferón alfa-2a o alfa-2b, en dosis de 3 millones de unidades/m²/día durante tres a siete días por semana, puede disminuir la cuenta de plaquetas y reducir el tamaño del bazo.⁵¹⁻⁵⁴ Se ha empleado la plaquetoféresis para disminuir la cuenta plaquetaria en forma temporal, pero no existe una prueba clara de su beneficio en la tromboembolia secundaria a trombocitemia. La quimioterapia con busulfán puede disminuir el grado de mielofibrosis sin alterar el número de megacariocitos. Este efecto parece ir en contra de la teoría de que la mielofibrosis es causada por la liberación de un factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) liberado por los megacariocitos que proliferan de modo anormal.⁵⁵

La metaplasia mieloide agnogénica suele ser, una enfermedad crónica, pero eventualmente entra en una fase agresiva, que ocurre en el 10 al 25 por ciento de los pacientes, y que recuerda la crisis blástica en la leucemia mieloide crónica (ver adelante). La fase agresiva se caracteriza por el crecimiento de órganos, aparición de blastos y presencia ocasional de un patrón leucémico en el frotis de sangre periférica, anemia progresiva y trombocitopenia. El tratamiento de esta fase agresiva es muy satisfactorio.⁵⁶

Existen pacientes con variantes de mieloproliferación que han sido clasificados como metaplasia mieloide agnogénica, policitemia vera o leucemia mieloide subaguda. Estos pacientes tienen diversos grados de hepatoesplenomegalia, y la proliferación mieloide y eritroide en la médula ósea puede ser extensa. Puede presentarse mielofibrosis y seguir un curso que varía de crónico a agresivo. Dichos trastornos se denominaron

enfermedades mieloproliferativas no clasificadas y se tratan de acuerdo con los principios delineados para la metaplasia mieloide agnogénica.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica, también llamada leucemia mielocítica crónica y leucemia granulocítica crónica, es un trastorno clonal en el que la célula tronco leucémica origina un aumento de eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos-monocitos, plaquetas,⁵⁷ linfocitos T y, probablemente, linfocitos B.⁵⁸ Por lo general, se reconocen tres fases de la enfermedad: una fase crónica estable, una fase acelerada y una fase de crisis blástica.

Casi todos los casos de LMC se caracterizan por la presencia del cromosoma Ph¹, producido por una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22; el cromosoma 22 acortado, o Ph¹, se detecta con facilidad mediante citogenética. El efecto importante de la traslocación se relaciona con la yuxtaposición del oncogén *c-abl* del cromosoma 9 con el gen *bcr* del cromosoma 22.^{59, 60} Los genes yuxtapuestos codifican un ARN *bcr/c-abl* quimérico, y este ARN anormal es producido incluso en las células de pacientes con LMC que no tienen cromosoma Ph¹ detectable por medio de citogenética.⁶¹ El producto proteico de este ARNm tiene actividad poco usual de cinasa de tirosina.⁶²⁻⁶⁴

Aunque en otro tiempo del 5 al 10 por ciento de los casos de LMC fueron clasificados como Ph¹ negativos, en la actualidad parece que en la LMC el Ph¹ negativo es sumamente raro, si es que existe. Como se describió antes, las pruebas moleculares revelan la traslocación 9;22 en algunos pacientes identificados como Ph¹ negativos, basándose en estudios citogenéticos. Además, en un estudio se analizaron 25 supuestos casos de LMC Ph¹ negativos reclasificándose de nuevo todos los casos exceptuando uno, como otro tipo de trastorno mieloproliferativo, en particular en uno de los síndromes mielodisplásicos [*ver adelante* Síndromes mielodisplásicos].⁶⁵ Un dato interesante en este estudio, que también examinó a 50 pacientes con LMC Ph¹ positivos, fue que todos los pacientes con cromosoma Filadelfia tenían también basofilia en la sangre periférica (i.e., 3×250 basófilos/mm³).

Fase crónica estable

Los síntomas iniciales de la LMC se relacionan con hipermetabolismo y esplenomegalia. El paciente tiene pérdida de peso, y rara vez fiebre, y presenta esplenomegalia y hepatomegalia. Generalmente hay anemia moderada con pocos glóbulos rojos nucleados en el frotis de sangre periférica. Las plaquetas pueden ser grandes en el frotis y el recuento plaquetario puede estar aumentado, disminuido o normal. El número de leucocitos suele estar muy aumentado, de 50,000 a 300,000/ml,³ y hay una diferenciación ordenada de mieloblastos hasta neutrófilos. Los elementos granulocíticos no son anormales morfológicamente, y está disminuida la fosfatasa alcalina de los neutrófilos. La médula ósea es hipercelular y es evidente la presencia de granulopoyesis con desviación a la izquierda. El aumento de la masa celular está causado por el retraso en la maduración, de manera que hay retraso en el envejecimiento y muerte celular. Probablemente haya ligero aumento en la producción de granulocitos. Los megacariocitos de la médula ósea pueden estar aumentados, normales o disminuidos en número, y la eritropoyesis suele estar disminuida.

Fase acelerada

Después de un periodo durante el cual la enfermedad parece permanecer estable, el bazo y el hígado comienzan a aumentar de tamaño y se observan anemia y trombocitopenia cada vez mayores. El paciente presenta dolor óseo, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En sangre periférica se observa eosinofilia, basofilia, células mieloides inmaduras o un patrón leucémico. La aparición de afección extramedular en ganglios linfáticos, huesos, piel y tejidos blandos indica enfermedad acelerada.⁶⁶ El tratamiento que se había utilizado resulta cada vez menos eficaz.^{57, 59} No existe un límite claro entre esta fase y la fase blástica subsecuente.

Fase blástica de crisis

En la fase blástica la fiebre, el dolor y la órganomegalia llegan a ser más prominentes y la evolución de la anemia y trombocitopenia es más grave. El número de blastos en sangre periférica aumenta y los estudios citogenéticos revelan duplicación del cromosoma Ph¹, trisomía 8 y otros cambios cromosómicos.^{57, 59, 63} Quizá la cuarta o la tercera parte de los pacientes en esta fase de la LMC sufran una crisis blástica linfóide en la que las células blásticas tienen características morfológicas de tipo linfóide, no se tiñen con mieloperoxidasa y son positivas para marcadores linfóides como TdT y el antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda.

Tratamiento

Fase crónica estable La hiperuricemia es frecuente y debe controlarse con alopurinol, en dosis de 300 mg/día. El aumento de leucocitos puede originar en ocasiones, trombos de leucocitos intravasculares, y estos agregados se alojan en las vasculatura cerebral, pulmonar y retiniana, produciendo obstrucción, hemorragia e infarto, respectivamente. La leucoforesis reducirá en forma aguda el número de leucocitos, y la daunorrubicina o doxorubicina intravenosa, en una dosis de 60 mg/m², causarán en 36 horas una caída rápida de estas células.⁶⁷ El paciente debe estar hidratado y recibir alopurinol durante este periodo.

Es probable que el trasplante alogénico de la médula ósea sea el tratamiento de elección para los pacientes con LMC mejores de 55 años y que tienen un donador compatible (ver adelante), porque ofrece la oportunidad de curación. De acuerdo a los datos del *International Bone Marrow Transplant Registry* (Registro internacional de trasplantes de médula ósea, n. del t.), la probabilidad de supervivencia sin leucemia después de un trasplante alogénico de un hermano es de 45± 4 por ciento si el trasplante se realiza en fase temprana de la etapa crónica estable.⁶⁸ Parece que el efecto de injerto contra leucemia es importante para la supervivencia libre de enfermedad. Debido a que solo el 30 por ciento de los pacientes tienen un hermano donador totalmente compatible, se están realizando estudios con trasplantes alogénicos compatibles de no familiares. Con los donadores no familiares la incidencia de fracaso del injerto es mayor y las consecuencias de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) son mucho más severas. Para un receptor de trasplante en la fase crónica estable, la probabilidad de supervivencia sin leucemia a dos años es de solo el 30 por ciento. En los pacientes menores de 55 años con LMC en fase crónica estable, el uso de un hermano donador totalmente compatible para el trasplante alogénico se considera como la opción óptima. Cuando se usan donadores no familiares, incluso totalmente compatibles, el tratamiento debe considerarse como experimental.

Los estudios actuales evalúan diversos procedimientos de trasplante autólogo en los que el paciente recibe combinaciones de agentes terapéuticos y factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) para movilizar las células madre. En las técnicas

de aféresis, las células madre (por lo general las positivas para el marcador de superficie CD34) son cosechadas de la sangre periférica. Después de remover, congelar y almacenar las células, el paciente recibe tratamiento agresivo con combinaciones de radiación corporal total y quimioterapia. A continuación se realiza el rescate con células madre de sangre periférica. Los resultados de estos estudios de investigación aún están pendientes.⁶⁹

Las pruebas de RCP han detectado rearrreglos *bcr-abl* en las células de la médula ósea de algunos pacientes que han recibido un trasplante alogénico de médula ósea. Aunque no se conoce con certeza el significado de este hallazgo, no necesariamente predice una recaída. Puede indicar que algunas células malignas no son suficientes para producir enfermedad activa o que debe ocurrir otro evento oncogénico para que exista recaída clínica.^{70,71} El tratamiento convencional se usa, durante la fase crónica estable de la LMC, para los siguientes pacientes: los que son mayores de 55 años, en los que no puede encontrarse un donador no familiar totalmente compatible y en los que tienen trastornos concomitantes que pueden comprometer la capacidad de sobrevivir ante la complicación de EICH asociada con un trasplante alogénico de un donador no familiar.

El busulfán solía constituir el tratamiento inicial para los pacientes que no eran candidatos a trasplante de médula ósea, pero en un estudio aleatorio que comparó el busulfán con la hidroxiurea, se encontró que esta última era claramente superior para prolongar la supervivencia, y que ocasionaba reacciones adversas (v.gr., fibrosis pulmonar y aplasia persistente de la médula ósea) con menos frecuencia.⁷²

El interferón alfa puede ser el tratamiento de elección en los pacientes que pueden tolerar una dosis de 5 millones de unidades/m²/día por vía subcutánea. Este agente causa disminución en el número de leucocitos, blastos y, en quienes tienen trombocitosis, de plaquetas. También provoca reducción del bazo. Para la evaluación de la respuesta citogenética debe medirse la proporción de células de la médula que presentan el cromosoma Filadelfia en intervalos de tres a seis meses.⁷¹ En alrededor del 30 por ciento de los pacientes la respuesta citogenética es excelente: las células con metafases anormales se reducen a niveles de 0 a 10 por ciento. Estos pacientes tienen una supervivencia libre de enfermedad más larga, a pesar de que las pruebas de RCP detecten en forma constante rearrreglos *bcr-abl* en las células de la médula ósea.

En un estudio aleatorio, se comparó el tratamiento con hidroxiurea (20 a 30 mg/kg/día, con dosis ajustadas para producir una buena respuesta hematológica) con el tratamiento con interferón alfa (con dosis que aumentaron en forma gradual de la siguiente manera: 3 millones de unidades/día durante las semanas 1 y 2, 6 millones de unidades/día durante las semanas 3 y 4, y 9 millones de unidades/día, después). Debido a que el interferón actúa con lentitud, algunos pacientes requieren hidroxiurea en un principio para controlar la leucocitosis. El grupo que recibió interferón alfa tuvo mucho mejores respuestas citogenéticas, un mayor tiempo antes de la fase acelerada, y mayor supervivencia. La mejor evolución se presentó en los pacientes que recibieron interferón alfa que tenían respuestas citogenéticas excelentes; en los pacientes sin respuesta citogenética los resultados fueron comparables a los del grupo de hidroxiurea.

El interferón alfa es caro y tóxico, causa fiebre, malestar, pérdida de peso, depresión y, en ocasiones, trombocitopenia, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y alteraciones cardíacas.⁷¹ El tratamiento con interferón alfa requiere considerar su costo y efectos adversos, así como realizar estudios citogenéticos cuidadosos en intervalos de tres a seis meses. Si no ocurre respuesta citogenética en seis a 12 meses, no existe motivo para continuar este tratamiento y puede administrarse hidroxiurea o un agente de segunda línea, como busulfán (4 a 6 mg/día por vía oral). No se recomienda la esplenectomía temprana como procedimiento de rutina en la LMC.^{71,73}

Tratamiento de las fases acelerada y blástica La dosis de hidroxiurea puede aumentarse, o puede indicarse el tratamiento con bolos de busulfán cuando la LMC entra en fase acelerada, pero la respuesta suele ser insatisfactoria. El trasplante de médula ósea es mucho menos eficaz en la fase acelerada o en la crisis blástica de la LMC, que en la fase estable.⁷⁴⁻⁷⁶ Sin embargo, con el trasplante alogénico de un hermano, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, según varios estudios, es de 25 a 35 por ciento para los pacientes con fase acelerada de la LMC y de cinco a 15 por ciento para los que están en fase de crisis blástica de la LMC.

Por lo general, los pacientes con crisis blástica mieloide responden poco a la quimioterapia.⁷⁷ Las formas más agresivas de tratamientos, como la citarabina en dosis altas combinada con mitoxantrone, no mejoran el pronóstico en los pacientes con crisis blástica y son muy tóxicas.⁷⁸

Para los pacientes que tienen una crisis linfoblástica clara, la quimioterapia intensiva con vincristina en dosis altas y prednisona puede producir una respuesta terapéutica. Los linfoblastos pueden identificarse por técnicas morfológicas, por su reacción con anticuerpos monoclonaes al antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda (ACLLA), por ensayos para TdT,⁷⁹ o por su presencia como una clona de células que tienen rearrreglos idénticos en sus genes de inmunoglobulinas.⁸⁰ El tratamiento, que dura entre 14 y 21 días, consiste en vincristina, 1.4 mg/m²/semana administrados por vía intravenosa (dosis única máxima de 2 mg) y prednisona, 60 mg/m²/día por vía oral.⁸¹ Si el tratamiento combinado con vincristina y prednisona reduce la cuenta de blastos y disminuye la organomegalia, el paciente puede cambiarse a un protocolo de LLA [*ver adelante*, Leucemia linfoblástica aguda].⁷⁷ La quimioterapia combinada con vincristina, doxorubicina (Adriamicina) y dexametasona (el esquema VAD), se ha usado también en pacientes con LMC linfocítica o indiferenciada en crisis blástica.⁸² Este enfoque tiene un valor limitado en pacientes con crisis linfocítica blástica, pero ninguno en los enfermos con crisis blástica indiferenciada.

LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA

La leucemia eosinofílica es un trastorno mieloproliferativo que por lo general puede distinguirse de los síndromes hipereosinofílicos. En algunos casos, los patrones de crecimiento de colonias *in vitro* y los cariotipos indican la naturaleza clonal y neoplásica de la leucemia eosinofílica.^{83, 84}

Leucemias mieloides agudas

Las leucemias mieloides agudas están entre las enfermedades malignas más agresivas de los humanos; si no se tratan, pueden causar la muerte en un periodo de 40 a 100 días desde el momento del diagnóstico.⁸⁵ En la siguiente discusión se incluyen varios tipos: leucemia monoblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia granulocítica aguda, eritroleucemia aguda (M₆), leucemia megacariocítica aguda (M₇) y leucemia mieloblástica aguda.⁸⁷

Existe un aumento de la incidencia de leucemia mieloide aguda que parece ser el resultado del tratamiento de enfermedades malignas. La enfermedad de Hodgkin, en particular cuando se trata con radioterapia y quimioterapia según el protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona), es seguida, varios años después, por la aparición de formas subagudas y agudas de leucemia mielocítica y mielomonocítica en cerca del 5 por ciento de los casos (*ver adelante*).¹³ El tratamiento con agentes alquilantes del mieloma múltiple,

macroglobulinemia de Waldenström y cáncer de ovario⁸⁷ también aumenta la incidencia de leucemia mieloide aguda, que suele ser precedida por una fase sideroblástica o eritroleucémica.

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

Diagnóstico

Aunque la leucemia mieloblástica aguda (LMA), también llamada leucemia no linfoblástica aguda (LNLA), puede progresar en forma relativamente gradual, la mayoría de las veces los pródromos de astenia, hemorragias y fiebre acompañada de infecciones tiene una duración de varios días a varias semanas. El examen físico después del comienzo muestra petequias y dolor a la palpación en la región esternal; algunas veces, adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia, al igual que participación testicular, cutánea y meníngea. En los pacientes con morfología monoblástica, las células leucémicas a menudo invaden la piel, encías, área perineal y sistema nervioso central y meninges. Aunque se ha dicho que la fiebre acompaña a la leucemia aguda; ésta suele deberse a infección.⁸⁸

El diagnóstico se confirma por medio del estudio de la médula ósea, que revela infiltrado mieloblástico que reemplaza por completo a todos los elementos normales. Debido a dicho reemplazo medular total, los pacientes están propensos a presentar anemia, hemorragias trombocitopénicas e infecciones neurotrópicas. En esta situación puede aparecer una dermatosis neutrofílica febril denominada síndrome de Sweet que se caracteriza por placas cutáneas rojas, dolorosas, y la biopsia de piel muestra infiltrado de neutrófilos maduros (no blastos). La lesión responde bien al tratamiento con esteroides sistemáticos.⁸⁹

El análisis citogenético y la inmunotipificación [ver tablas 1,2 y 3] complementan el estudio habitual de morfología del aspirado de la médula ósea y de las muestras de biopsia, y pueden proporcionar información clínica y pronóstica adicional. El uso diseminado del análisis inmunofenotípico ha demostrado que las células de algunos pacientes con LMA tienen características más propias de células linfoides.⁹⁰ Al hacer el diagnóstico, el hematólogo debe considerar la preponderancia de los marcadores.

El enfoque combinado de análisis citogenético e inmunotipificación ha revelado la existencia de varios síndromes de leucemia mieloblástica aguda,⁹¹ y se analizarán las variantes más comunes (ver adelante). Una variante de la leucemia mielomonocítica M_4 [ver tabla 2] se caracteriza por eosinófilos anormales en la médula ósea y se asocia con inversión, delección o traslocación del cromosoma 16. El diagnóstico correcto de esta variante, que se ha denominado $M_4Eo/inv(16)$,¹⁷ es importante porque la posibilidad de remisión completa sostenida es alta a pesar de la gran frecuencia de afección al sistema nervioso central. Otra variante de LMA que puede tener un fenotipo M_4 se asocia con inversión del cromosoma 3 y megacariocitos anormales; por lo general, la cuenta de plaquetas aún es alta en el momento de las manifestaciones clínicas. Una variante M_2 de LMA que se asocia con la traslocación 6;9 se caracteriza por basofilia importante de la médula. Con frecuencia se observan bacilos de Auer en los mieloblastos de los pacientes con una variante M_2 asociada con la traslocación^{8;21}. Alrededor del 20 por ciento de estos pacientes tienen cloromas y esplenomegalia.

Tratamiento

Debe explicarse la naturaleza del trastorno al paciente, quien debe decidir si se somete o no al tratamiento de inducción [*ver adelante* Principios psicosociales generales para el manejo de pacientes con leucemia]. Esta no es una decisión trivial: el tratamiento de inducción en la LMA requiere cerca de un mes de hospitalización, lo que genera costos de hasta 200,000 dólares. Durante un período de 10 a 30 días, el paciente estará aplástico y sufrirá de fiebre causada por infecciones repetidas y a veces dolorosas, debidas en un principio a bacterias y después a hongos. El paciente deberá estar aislado en un ambiente protector; sin duda necesitará transfusiones regulares de plaquetas y también transfusiones de glóbulos rojos.⁹²

Si se lleva a cabo un programa convencional de inducción, existe un 65 a 85 por ciento de probabilidades de lograr la remisión completa.⁹³ Los pacientes mayores de 60 años y tal vez incluso los mayores de 50 años presentan cifras de remisión completa un poco menores, y duración más corta de la remisión completa. La respuesta menos satisfactoria en los individuos de mayor edad es importantes porque cerca de la mitad de todos los casos nuevos de LMA aparecen en pacientes mayores de 60 años.⁹⁴ De 1950 a 1990 la supervivencia promedio de los pacientes menores de 60 años mejoró en forma importante, pero esto no fue igual para los mayores de esta edad.⁹⁵ No debe tomarse la decisión de aplicar tratamiento de inducción para la LMA en los pacientes mayores de 60 años sin considerar estos datos. En algunas series, la duración completa varía desde 16 hasta 24 meses, y alrededor del 20 al 25 por ciento de los pacientes en este grupo se encuentran estables en la primera remisión completa después de tres años. Después de cinco a siete años, tal vez el 10 al 20 por ciento de los individuos todavía permanecerán vivos y sin evidencia de recaída leucémica. La curva de recurrencia no parece alcanzar una meseta, indicando que no existen nuevas recaídas (la llamada curación) hasta el octavo año de remisión.^{96, 97} Al evaluar los reportes de supervivencia en la LMA, el médico debe distinguir entre la supervivencia real y actuarial, y debe estar conciente de que se requieren siete o más años de seguimiento para los pacientes que reciben quimioterapia estándar.⁹⁸

Desde el punto de vista clínico los pacientes con remisión completa están en buen estado. La exploración física es normal al igual que el recuento hemático y la médula ósea. Estas y otras observaciones conducen a la hipótesis de que durante la remisión completa la clona leucémica es incapaz de diferenciación, lo cual permite a las clonas normales multiplicarse, diferenciarse y repoblar la médula. Varios estudios han demostrado la persistencia de una clona anormal durante la remisión, a lo que se denomina remisión clonal.^{99,100} La incidencia de remisión clonal es quizá hasta del 25 por ciento en la LMA, pero no necesariamente presagia una recaída. Aún no se ha determinado el significado de este fenómeno.

Es probable que el tratamiento de inducción para la leucemia mieloblástica aguda deba realizarse en instituciones que posean experiencia con este tratamiento. Los factores que deben considerarse son los requerimientos de plaquetas y tal vez de granulocitos, las dificultades relacionadas con el mantenimiento de una vía vascular no infectada y el problema constante de las infecciones repetidas.^{101, 102} Debido a que sólo del 10 al 20 por ciento de los pacientes logran una supervivencia libre de enfermedad de cinco a siete años con los programas de quimioterapia disponibles en la actualidad, se han evaluado extensos programas basados en el tratamiento alogénico y autólogo de médula ósea.^{96, 103, 104} El riesgo de recaída leucémica es mucho menor en pacientes tratados con trasplante alogénico de médula ósea que en aquellos que reciben quimioterapia convencional. Sin embargo, la comparación de los datos de supervivencia en los dos grupos produce resultados menos evidentes porque aproximadamente del 20 al 30 por ciento de los pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea murieron por complicaciones durante el primer año.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

El trasplante autólogo obvia la necesidad de un donador histocompatible y evita las complicaciones de la EICH,

pero el procedimiento no tiene el beneficio del efecto injerto contra leucemia.¹⁰⁷ No es claro si la médula cosechada para trasplante autólogo debe ser purgada con 4-hidroperoxiciclofosfamida u otros agentes. Dos estudios extensos están comparando la quimioterapia con trasplante autólogo y alogénico de médula ósea. En el estudio de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer, n. del t.) (estudio EORTC-AML-8A), todos los pacientes con leucemia mielógena aguda que lograron remisión completa después de la inducción y un curso de consolidación intensiva, fueron sometidos a trasplante alogénico de médula ósea si contaban con un hermano donador con HLA idéntico. El resto de los pacientes fue asignado en forma aleatoria para recibir trasplante autólogo no purgado de médula ósea o un segundo curso de consolidación intensiva quimioterapéutica. En el estudio americano, el *Southwest Oncology Group*, el *Eastern Cooperative Oncology Group*, y el *Cancer and Leukemia Group B* (Grupo de oncología del suroeste, Grupo cooperativo de oncología del este y Grupo B de cáncer y leucemia, de los EUA, n. del t.) están evaluando las mismas alternativas, pero la médula se purga con 4-hidroperoxiciclofosfamida en los trasplantes autólogos de médula ósea y se usa idarrubicina porque parece ser superior a la daunorrubicina [ver figura 1 y tabla 4].^{108,109}

Figura 1
Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda

Tabla 4 Protocolo para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda

Tratamiento de inducción

Todos los paciente deben iniciar con alopurinol, 300 mg/día por vía oral. Se tratarán en forma agresiva las alteraciones reversibles de la función renal o metabólicas, corrigiéndolas antes de iniciar el tratamiento. Se implantarán medidas para diagnosticar e iniciar el tratamiento de cualquier infección antes del tratamiento de inducción.

Los pacientes con cuentas de blastos circulantes $> 100,000/\text{mm}^3$ debe recibir hidroxu- rea, $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ o más por vía oral cada 6 hr, hasta que la cuenta absoluta de blastos caiga a menos de $50,000/\text{mm}^3$.

ESQUEMA DE ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS DE INDUCCION

Pueden administrarse hasta dos ciclos de tratamiento de inducción para lograr la remisión completa. Los pacientes que no la logren después de dos ciclos deben ser excluidos del estudio.

Ciclos de inducción 1 y 2 (idénticos)

Idarrubicina, $12 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ I.V. a través de una línea de flujo libre durante 10 a 15 minutos, los días 1-3.

Citarabina, $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ en un bolo I.V., seguido de infusión continua de $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ I.V. los días 1-7.

Plan del tratamiento de inducción

Siete días después de completar el primer curso de inducción de la quimioterapia (i.e., 14 días después del inicio del tratamiento), se realia aspiración y biopsia de la médula ósea. El paciente es candidato al segundo ciclo de inducción con base en los siguientes criterios de sangre periférica, aspiración y biopsia de la médula ósea:

1. Si persisten los blastos circulantes, comenzar el ciclo 2 de inducción.

Cardiotoxicidad: La idarrubicina puede suspenderse si ocurre una reducción absoluta significativa ($>10\%$) en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, si la fracción de eyección del mismo ventrículo se vuelve anormal o si se desarrolla insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias.

Toxicidad hematológica: La dosis de idarrubicina no debe modificarse durante el segundo ciclo de inducción con base en las cuentas periféricas de células hemáticas.

Procedimientos posremisión

Tres a seis semanas después de demostrada la remisión, administrar un curso del esquema que se describe a continuación a todos los pacientes que satisfagan los criterios de remisión completa. Si este tratamiento se retrasa más de 6 semanas después de lograda la remisión, el paciente debe excluirse del estudio.

Idarrubicina, $12 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ I.V. a través de un catéter de flujo libre durante 10 a 15 min, los días 1 y 2.

Citarabina, $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ en un bolo I.V., seguido de infusión continua, $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ I.V. los días 1-5.

Si ocurre toxicidad, la dosis de idarrubicina puede modificarse como ya se describió [*ver antes*, Modificación de la dosis para el ciclo 2 de inducción].

Trasplante alogénico de médula ósea

Los pacientes elegidos para recibir trasplante alogénico de médula ósea se someten a éste entre el 1° y el 2° meses después de la recuperación de las cuentas hemáticas periféricas postratamiento de remisión, siempre que se cumplan las normas establecidas. El tratamiento puede retrasarse por más de 2 meses hasta que se cumplan éstas.

CANDIDATOS

Los pacientes son elegidos para trasplante alogénico de médula ósea si tienen un donador adecuado, que se define como un familiar con un fenotipo o genotipo HLA compatible o un familiar con un genotipo HLA idéntico para un haplotipo y no idéntico para un locus HLA (A, B o D/DR). Los donadores no deben ser mayores de 65 años. Los donadores se excluyen si no pueden tolerar el procedimientos por motivos psicológicos o médicos. Los pacientes son sometidos al tratamiento entre el 1° y el 2° mes después de que sus cuentas de células en sangre periférica se recuperan del tratamiento de consolidación, siempre y cuando cumplan con los requisitos mencionados. El tratamiento puede retrasarse más de 2 meses hasta que se cumplan los requerimientos.

SELECCION DEL CENTRO DE TRASPLANTES

2. Si en la aspiración de la médula ósea no se aprecia demasiada hipocelularidad o aplasia y existen más de 5% de formas blásticas, comenzar el ciclo 2 de inducción.

3. Si la biopsia de médula ósea es muy hipocelular y contiene menos de 5% de blastos, deben obtenerse aspirados seriados y muestras de sangre periférica para vigilar la recuperación.

NOTA: Debido a lo prolongado de la reducción en la cuenta de células hematopoyéticas en sangre, se requiere mucho cuidado al decidir el segundo ciclo de inducción. Si hay duda en relación con el estado de la médula ósea, retrasar el tratamiento y evaluar los resultados de varias muestras seriadas de médula.

Los pacientes que no logran la remisión completa después del segundo ciclo deben excluirse del estudio.

Modificación de la dosis para el ciclo 2 de inducción

Aunque la dosis de citarabina no puede ajustarse en función de su toxicidad, la de idarrubicina puede modificarse para el segundo ciclo de inducción de la siguiente manera:

Hepatotoxicidad: Para los pacientes con nivel de alanina aminotransferasa entre 150 y 300 U/L o cuyo nivel de bilirrubina se encuentra entre 1.5 y 3.0 mg/dl, la dosis puede reducirse en un 50%.

Para los pacientes con alanina aminotransferasa > 300 U/L o con nivel de bilirrubina > de 3.0 mg/dl, la dosis puede ajustarse a solo el 25% de la dosis inicial.

Los pacientes elegibles deben ser referidos a alguna de las instituciones autorizadas para realizar trasplante alogénico de médula ósea. Pueden hacerse los arreglos necesarios contactando al coordinador de pacientes para trasplante en la institución elegida. Si es necesario, puede consultarse al *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Operations Office* (303-239-3500) para obtener una lista de los coordinadores en EUA.

Casi cualquier procedimiento de inducción se complica con fiebre, se supone que los episodios iniciales son causados por sepsis bacteriana y se tratan con antibióticos intravenosos mientras se obtienen los cultivos.

Después pueden desarrollarse otro tipo de infecciones, incluyendo infección por *Staphylococcus epidemidis* en el sitio del catéter de Hickman, infecciones herpéticas de la boca o el esófago, infección por *Candida* del esófago, hígado, bazo o sangre, o aspergilosis pulmonar.

Al parecer, la función gonadal en el varón regresa a lo normal después del tratamiento de inducción estándar para la LMA.¹¹⁰

La infiltración leucémica de las meninges en adultos es menos común en la leucemia mieloblástica aguda (siete por ciento de casos) que en la leucemia linfocítica aguda (40 por ciento de los casos). Debido a que la infiltración leucémica de las meninges sí se presenta en unos cuantos pacientes, es importante darse cuenta de las complicaciones neurológicas.¹¹¹ El tratamiento con methotrexate intratecal, en dosis de 12 mg/m² (máximo 12 mg) dos veces a la semana, hasta que el LCR se normalice, ha probado ser eficaz en estos casos. La administración de soluciones diluidas en grandes volúmenes parece potenciar el efecto antileucémico y reducir la toxicidad del medicamento.^{112, 113} Las soluciones deben diluirse en solución salina de manera que contengan alrededor de 1 mg de methotrexate por ml de solución. En tales circunstancias pudiera ser útil instalar un reservorio de Ommaya. Cuando es necesario tratar la infiltración leucémica de las meninges con methotrexate intratecal, puede evitarse la neurotoxicidad inducida por el medicamento midiendo los niveles de methotrexate en el LCR.¹¹⁴

Puede haber masas cloromatosas en la leucemia mieloblástica aguda en el momento de presentación o como primera manifestación de la enfermedad. No está claro si éste es un signo de mal pronóstico.¹¹⁵

La leucostasis puede presentarse cuando el recuento de blastos se eleva sustancialmente por encima de 50,000/mm³, y es frecuente cuando el recuento de blastos excede los 200,000/mm³. Los trombos y agregados de blastos causan obstrucción vascular acompañada de hemorragia e infarto en vasos cerebrales y pulmonares.¹¹⁷ Los pacientes con recuentos de blastos muy aumentados no deben recibir transfusiones de eritrocitos que elevan la hemoglobina a niveles mayores de 10 g/dl porque la viscosidad mayor puede precipitar la leucostasis cerebral y la muerte.¹¹⁷

La cuenta de blastos puede reducirse en forma aguda por medio de leucoféresis seguida de la administración oral de hidroxiaurea (750 mg/m² cada seis horas hasta que la cuenta de leucocitos sea menor de 50,000/mm³). El aumento del ácido úrico puede manejarse con alopurinol. Para evitar la leucoestasis cerebral en los pacientes con cuentas elevadas de blastos, algunos investigadores recomiendan radioterapia craneal urgente, en dosis única de 400 cGy (400 rads).

El fracaso del tratamiento, definido como la persistencia de blastos leucémicos en la médula, ocurre en el 10 a 20 por ciento de los pacientes. Existen varias explicaciones para este fracaso. Los blastos leucémicos que contienen el antígeno CD34, que es un marcador primitivo de células madre, son muy resistentes al tratamiento. Las células leucémicas pueden expresar la proteína bcl-2 en gran cantidad, que bloquea la apoptosis [ver antes, Biología de las leucemias].¹¹⁸ La expresión del gen de resistencia a múltiples medicamentos (*mdr-1*) puede permitir a las células leucémicas resistir a los agentes terapéuticos como la vincristina, el etopósido, la idarrubicina y otras antraciclinas.¹¹⁹

Después del fracaso del tratamiento pueden intentarse programas de salvamento, siempre que el paciente

comprenda que el pronóstico no es muy bueno y que la posibilidad de remisión completa es de 30 por ciento o menor. Estas remisiones duran solo cuatro o cinco meses. Los programas suelen combinar mitoxantrona, citosina arabinósido en dosis altas y etopósido. En un estudio se administraron los siguientes agentes en forma diaria durante seis días: mitoxantrona, 6 mg/m²/día como bolo I.V., citarabina, 1 mg/m²/día I.V. en seis horas y etopósido, 80 mg/m²/día I.V. durante una hora.¹²⁰ Se están realizando estudios que emplean dosis grandes de ciclosporina o de agentes semejantes para bloquear el transportador de resistencia a múltiples fármacos, lo que parece incrementar el efecto de los medicamentos. Debe considerarse la realización de un trasplante alogénico de médula ósea de un donador no familiar compatible si el paciente es joven, tiene buena salud y ha tenido la suficiente suerte como para encontrar un donador en el Programa nacional de donadores de médula ósea de los EUA.¹²¹ Los trasplantes de donadores no familiares se asocian con complicaciones como fracaso del injerto y EICH, así como con recaída de la leucemia. La probabilidad de supervivencia libre de leucemia a los dos años es menor del 20 por ciento.

VARIANTES DE LA LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

Leucemia mieloblástica aguda relacionada con el tratamiento

Un trastorno similar a la leucemia mieloblástica aguda puede desarrollarse varios años después de la administración de tratamiento para otro tipo de cáncer. Este trastorno, que se ha denominado leucemia mieloblástica aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) o leucemia no linfocítica aguda relacionada con el tratamiento (NLA-t), es precedida por lo general de un síndrome mielodisplásico caracterizado por citopenias o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ver adelante). En una serie de pacientes con enfermedad de Hodgkin que fueron tratados con medicamentos alquilantes, la incidencia de LMA-t alcanzó el 13 por ciento en diez años, después de los cuales no se observaron más casos.¹²² En otra serie, no aparecieron casos nuevos de LMA-t después de once años.¹²³ Esta variante se asocia con delección de parte o todo el cromosoma 5 o 7 [ver tabla 1].^{17, 91, 124}

La leucemia mieloblástica aguda relacionada con el tratamiento no responde bien a la quimioterapia: sólo el 20 al 40 por ciento de los pacientes alcanzan la remisión completa,¹²⁵ e incluso en estos casos, la remisión es corta (duración media, cinco meses).^{126, 127} Si el paciente es menor de 50 años de edad y cuenta con un hermano donante compatible, debe considerarse el trasplante alogénico de médula ósea porque han producido supervivencias satisfactorias libres de enfermedad en algunos casos.¹²⁸ Las decisiones terapéuticas con respecto a este trastorno requieren el análisis cuidadoso de la relación riesgo-beneficio, evaluación de la enfermedad inicial que requirió el tratamiento previo y la consideración de la edad del paciente y los deseos de someterse a tratamientos nuevos.

Leucemia promielocítica aguda

Casi todos los casos de leucemia promielocítica aguda, designada como M₃ en la clasificación FAB, muestran la traslocación 15;17 [ver tabla 1]. Aunque la LPA es responsable de solo el 10 por ciento de todos los casos de LMA, existe gran interés en esta variante. En la LPA el gen para el receptor- α del ácido retinoico (*RAR- α*) en el brazo largo del cromosoma 17, se trasloca al cromosoma 15 en el sitio que contiene el gen *PML*. Esta traslocación provoca la fusión de los genes *PML* y *RAR- α* (*PMR-RAR- α*). Además, el descubrimiento de que el ATR causa diferenciación de los promielocitos leucémicos in vitro e in vivo ha provocado cambios dramáticos en el manejo

de la LPA y para evitar las complicaciones hemorrágicas graves.¹²⁹

El diagnóstico de LPA se basa, desde el punto de vista morfológico, al identificar la invasión de la médula ósea por promielocitos atípicos o al detectar la traslocación 15;17 por medio de citogenética o análisis con sondas. Con frecuencia ocurre coagulación intravascular diseminada (CID). El tratamiento comienza con ATR (disponible en el protocolo que realiza el Instituto Nacional contra el Cáncer de los EUA), que suele administrarse en una sola dosis oral de 45 mg/m² o en dos dosis divididas, aunque no se ha determinado la dosis correcta.¹³⁰ En 30 a 40 días el 80 a 90 por ciento de los pacientes logran la remisión completa. La mayoría de los efectos adversos del ATR, como prurito, cefalea y fiebre ocasional, no son graves, pero puede ocurrir toxicidad hepática e insuficiencia cardíaca congestiva. Se desarrolla pseudotumor cerebri en algunos pacientes, y alrededor del 25 por ciento sufren el llamado síndrome del ácido retinoico, que consiste en fiebre, hiperleucocitosis y deterioro respiratorio por infiltración pulmonar. Este síndrome se trata con 10 mg de dexametasona administrados por vía intravenosa cada 12 horas durante por lo menos tres días. Incluso con el uso de medidas diseñadas para disminuir la cuenta de leucocitos, hasta una tercera parte de los pacientes con síndrome de ácido retinoico fallecen.

Debido a que la duración de la remisión completa inducida por el ATR es muy corta, el tratamiento debe ser seguido por programas de inducción de quimioterapia estándar basados en antraciclinas.^{131,132} Los pacientes en remisión completa pueden tolerar un esquema de inducción como el usado en la LMA [ver tabla 4] con menos lisis del tumor y menos hemorragia secundaria a la CID.¹³² Incluso con el empleo del ATR, los pacientes con LPM tienen un mayor riesgo de CID y, en consecuencia, de hemorragias. Ocurre hemorragia petequial en el sitio de aspiración de la médula ósea y en los sitios de punción venosa, pueden presentarse hemorragias del sistema nervioso central y de las áreas del cuello y paratraqueales, lo que puede causar muerte súbita. Hay evidencias clínicas y de laboratorio de CID. Se piensa que los promielocitos malignos liberan factor tisular de sus gránulos o de su membrana plasmática cuando son destruidos, y que un bolo de esta sustancia puede iniciar la CID. Debido a que la gravedad de la coagulopatía se relaciona en forma estrecha con la reducción del inhibidor a₂-de plasmina (a₂-PI), parece ser que las sustancias liberadas por las células de la LPA estimulan también al sistema fibrinolítico en forma directa. En los pacientes que sufren sangrado, la a₂-PI es menor al 30 por ciento de lo normal, lo que sugiere que este factor se consume al contrarrestar la plasmina libre circulante.^{132,133}

Si existe CID, ésta se trata por medio de heparina intravenosa continua infundida a velocidad de 250 a 500 unidades/hr y con remplazo agresivo de plaquetas, con objeto de mantener la cuenta plaquetaria en más de 50,000/mm³. La dosis de heparina se calcula vigilando el nivel de fibrinógeno y de productos de degradación de fibrina y fibrinógeno.¹³⁴ Si el paciente continúa sangrando, puede añadirse con precaución el agente antifibrinolítico, ácido e-aminocaproico (AEAC), en dosis de 0.5 g/hr, a la infusión de heparina. Si pueden medirse las concentraciones de plasmina y de a₂-PI, esto permitirá decidir cuando agregar el AEAC. Varios estudios indican que a diferencia de la LMA, es posible lograr la remisión completa en la LPA sin producir aplasia total de la médula ósea.^{134,135}

Leucemia megacarioblástica aguda

La leucemia megaloblástica aguda,^{20, 21} designada M₇ en la clasificación de la FAB, es un trastorno reconocido recientemente que es probable que incluya muchos casos que antes se designaban como mielofibrosis aguda. El diagnóstico de la M₇ se basa en el análisis citoquímico de la sangre periférica porque con frecuencia la médula

está fibrótica y no es posible aspirarla [ver tabla 2]. Los pacientes tienen pancitopenia, mielofibrosis y un infiltrado en la médula ósea compuesto probablemente de megacarioblastos. No hay esplenomegalia y existe poca evidencia de leucoeritroblastosis en sangre periférica y hematopoyesis extramedular.

Se ha publicado un caso de mielofibrosis aguda después de tratamiento citotóxico y se publicó otro después de una combinación de tratamiento citotóxico y radioterapia.¹³⁶ Se ha intentado un tratamiento de inducción similar al usado en la leucemia mieloblástica aguda; sin embargo, la respuesta terapéutica ha sido en general mala. El trasplante alogénico ha producido remisión prolongada.

Eritroleucemia aguda

La eritroleucemia aguda, también llamada mielosis eritrocítica aguda, es una variante de la leucemia mieloblástica aguda, que se presenta como un trastorno espontáneo, generalmente en pacientes mayores de edad, o como una supuesta complicación del tratamiento alquilante, como en los casos que se presentan después del tratamiento con melfalán para el mieloma múltiple. Los pacientes tienen anemia por eritropoyesis ineficaz y pancitopenia. La eritroleucemia aguda es la variedad M₆ en la clasificación FAB [ver tabla 2]. Los pacientes suelen tratarse con programas de inducción para LMA. En un estudio se obtuvo remisión completa en seis de 14 pacientes.¹³⁷⁻¹³⁸

Leucemias agudas bifenotípicas híbridas

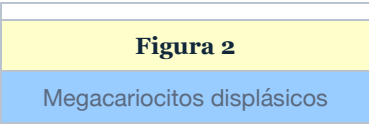
Las células leucémicas de algunos pacientes muestran características linfoides mediante los métodos citoquímicos convencionales y técnicas de inmunofenotipificación. Diferentes términos se han utilizado para describir estas leucemias, incluyendo bifenotípica, híbrida, biclonal y bilineal. La variante en la cual las células malignas individuales muestran marcadores mieloides y linfoides es denominada leucemia bifenotípica. En otra variante, conocida como leucemia aguda híbrida, los blastos leucémicos son heterogéneos, ya que algunos muestran marcadores mieloides y otros marcadores linfoides. A esta variante también se han aplicado los términos biclonal bilineal.¹³⁹ El análisis citogénico muestra la translocación 4;11 en algunos pacientes con leucemia bifenotípica.⁹¹ El pronóstico de los pacientes con leucemia aguda híbrida o bifenotípica es malo. Aun cuando dichos pacientes alcanzan remisión completa, a menudo como respuesta a la inducción utilizada para la leucemia linfoblástica aguda, la duración de la remisión es corta.

Síndromes mielodisplásicos

Pueden considerarse juntas varias designaciones clínicas: leucemia mieloide subaguda, leucemia mielomonocítica crónica, mielosis eritrémica crónica, síndromes mielodisplásicos, preleucemia (displasia hemopoyética) y leucemia mieloide latente.¹⁴⁰ Los pacientes con estos trastornos tienen leucemia con un cuadro clínico que cae en algún lugar entre las entidades mejor definidas de leucemia mieloide crónica y la leucemia mieloide aguda. En general, los pacientes son hombres en su séptima u octava década de la vida, y sus problemas clínicos se relacionan con la presencia, esencialmente uniforme, de citopenias aisladas o múltiples y la disfunción celular asociada. Puede haber un periodo prodrómico relativamente largo.

El frotis de sangre periférica contiene neutrófilos hipogranulados que en ocasiones muestran la pseudoanomalía de Pelger-Huet (neutrófilos bilobulados que parecen neutrófilos juveniles). Además, puede haber blastos en el

frotis de sangre periférica, al igual que un patrón leucémico. La morfología del eritrocito puede ser normal, o puede haber una hipocromía impresionante y macrocitos gigantes. El número de plaquetas está a menudo disminuido, y éstas generalmente son grandes y con disminución de las granulaciones. La médula puede ser hiper celular, pero suele ser normocelular, e incluso en ocasiones es hipocelular; en cualquier caso, el mecanismo usual de desplazamiento físico no explica la pancitopenia. Las anormalidades en el desarrollo de una o las tres líneas celulares son: pobre crecimiento granulocítico, presencia de megacariocitos enanos bilobulados [ver figura 2], y ocasionalmente sideroblastos en forma de anillo junto con normoblastos gigantes multinucleados. Puede estar aumentado el número de mastocitos en la médula.¹⁴¹ Una búsqueda cuidadosa puede revelar grupos de mieloblastos atípicos y promielocitos.¹⁴²



El grupo de la FAB ha propuesto una clasificación para los síndromes mielodisplásicos [ver tabla 5],¹⁴³ pero su utilidad todavía no se ha determinado. Existen varios problemas en esta clasificación. Por ejemplo, la diferencia entre anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y la eritroleucemia, o M_6 depende en parte de la capacidad para distinguir entre un nivel del 20 al 30 por ciento de blastos y un nivel mayor al 30 por ciento de blastos en el material aspirado de la médula. Los rasgos morfológicos utilizados para distinguir las cinco clases de mielodisplasia en la médula ósea se observan sólo en el material aspirado pero no tienen su contrapartida en las biopsias de médula ósea.¹⁴⁴ Por otra parte, las biopsias, pueden revelar si existen grupos de mieloblastos, dato que puede tener importancia diagnóstica y pronóstica.^{145, 146} Otra deficiencia propuesta es el hecho de que los cinco subtipos sólo presentan dos comportamientos biológicos en general: (1) los pacientes con anemia refractaria (AR) y los que tienen anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) tienen supervivencia promedio de 64 y 71 meses, respectivamente, y (2) los pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), los pacientes con anemia refractaria y exceso de blastos en transformación y los enfermos con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) tienen supervivencias promedio de siete, cinco y ocho meses, respectivamente.¹⁴⁷ Un estudio que incluyó a 336 pacientes encontró que no era posible distinguir con claridad entre la leucemia aguda y el síndrome mielodisplásico con base en una proporción específica de blastos en la médula ósea. Sin embargo, no fue sorprendente que, a mayor porcentaje de blastos en la médula, más breve la supervivencia de los pacientes.¹⁴⁸

Tabla 5 Clasificación de la FAB para los síndromes mielodisplásicos

<i>Enfermedad</i>	<i>Hallazgos en sangre periférica</i>	<i>Características del aspirado de médula ósea</i>
Anemia refractaria (AR)	La reticulocitopenia, la diseritropoyesis variable, la presencia de < 1% de blastos, y la neutropenia, la trombocitopenia y, la disgranulopoyesis son raras	Varía, de normal a hiperce lularidad con hiperplasia eritroide, diseritropoyesis ambas; < 5% de blastos granulopoyesis y megacala riopoyesis normales
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) (anemia sideroblás tica idiopática adquirida ASIA)	Igual que en la AR	Las mismas que en la AR, pero los sideroblastos en anillos constituyen más del 15% de las células nucleadas
Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)	Citopenia y displasia de dos a tres líneas celulares; la disgranulopoyesis, es común < 5% de blastos.	Hipercelularidad; hiperplasia eritroide y granulocítica variable junto con disgranulopoyesis, diseritropoyesis y dismegacariopoyesis; pueden verse sideroblastos en anillo; de 5 a 20% de blastos los granulocitos maduran hasta la etapa de promielocitos y después de ésta.
Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T)	Similares a los hallazgos en la AREB pero con $\geq 5\%$ de blastos.	Similares a las que se observan en la AREB pero con 20 a 30% de blastos o la presencia de cuerpos de Auer
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	Monocitos $> 1,000/\text{mm}^3$ con o sin disgranulopo yesis; < 5% blastos	Similares a las que se observan en la AREB pero puede mostrar un incremento en los precursores monocíticos con < 5% de blastos

Los estudios citogenéticos demuestran que las alteraciones cromosómicas ocurren con más frecuencia en la AREB, AREB-T y LMMC, que representan los síndromes más evidentemente leucémicos. Se observan tanto similitudes como diferencias entre las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos y los de la LMA, variantes de LMA y LMC. La trisomía 8 es común en los síndromes mielodisplásicos, así como la pérdida de los cromosomas 5, 7 y Y; sin embargo, ninguno de los pacientes con estos síndromes tuvieron los patrones de la LMA, o sea $t(8;21)$ o $t(15;17)$ [ver tabla 1].¹⁴⁹

El síndrome 5q-, trastorno mielodisplásico relativamente raro, caracterizado por la pérdida de una pieza del brazo largo del cromosoma 5, se asocia con un cuadro clínico muy característico consistente en aumento del número de megacariocitos anormales y enanos en la médula [ver figura 2], anemia macroovalocítica con

eritrocitos de forma anormal, y recuento plaquetario normal o elevado. La médula ósea muestra características similares a la de pacientes con AR, ARSA o AREB [ver tabla 5]. Debido a que la porción q del cromosoma 5 contiene los genes para el FEC-GM, el factor estimulante de colonias de los macrófagos (FEC-M), la interleucina-3 (IL-3), el FCDP y otros factores de crecimiento y sus receptores,¹⁵⁰ se ha considerado que la pérdida de uno o más de estos genes controlados conduce de alguna manera a esta variante mielodisplásica.¹⁵¹

La frecuencia de los síndromes mielodisplásicos es cada vez mayor debido a que las leucemias relacionadas con quimioterapia¹¹⁻¹⁴ van en aumento y dichos trastornos primero evolucionan hacia un cuadro clínico mielodisplásico, que a menudo se asocia con delección de los cromosomas 5 y 7.^{152, 153} El cuadro clínico combinado se conoce como síndrome SMD-t/LNLA-t debido a la regularidad del patrón evolutivo. Aunque el tratamiento con medicamentos alquilantes es el denominador común en las leucemias relacionadas con la quimioterapia, un estudio indica que es probable que el melfalán sea un leucemógeno más potente que la ciclofosfamida.¹⁵⁴ Otro estudio indica que el tratamiento con procarbazona o nitrosoureas puede ser más leucemogénico que la ciclofosfamida.¹⁵⁵

El curso clínico está marcado por hemorragia e infecciones. Si los pacientes presentan un recuento leucocitario aumentado o plaquetario disminuido, la supervivencia media es de sólo un mes y medio.¹⁵⁶

La mayoría de los pacientes mueren en esta etapa de la enfermedad, antes de que se transforme en una entidad más obvia de leucemia mieloblástica aguda, hecho que ocurre en el 10 al 40 por ciento de los pacientes. Los estudios de clonalidad indican que la mayoría de los síndromes mielodisplásicos derivan de una célula madre que puede diferenciarse hacia la línea linfocítica o hacia la línea mielocítica.¹⁵⁷

TRATAMIENTO

La anemia hemolítica, manifestación poco frecuente de los síndromes mielodisplásicos, en ocasiones responde a la prednisona en dosis de 30 a 50 mg/día, pero este tratamiento se asocia con riesgo de infección. Los antimetabolitos, como la mercaptopurina y la hidroxiurea, se han empleado para controlar los síntomas sistémicos, las organomegalias y las cuentas elevadas de leucocitos, pero no alteran la historia natural del padecimiento.

La mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos son de edad avanzada, pero para aquellos pocos que son menores de 50 años de edad y cuentan con un donante histocompatible, el trasplante alogénico de médula ósea ofrece la mejor oportunidad para una vida normal.^{152, 158}

Un grupo de investigadores ha tratado de manera agresiva a pacientes con síndrome mielodisplásico grave utilizando protocolos de LMA. En individuos mayores de 50 años de edad la respuesta es mala, y sólo el 25 por ciento entró en remisión completa. En pacientes menores de 50 años, en el 86 por ciento se logró la remisión completa, pero la duración de la remisión parece ser corta.¹⁵⁹ Cuando llega a emplearse la quimioterapia intensiva, debe reservarse para los pacientes más jóvenes con enfermedad agresiva que comprenden que, incluso si se logra la remisión completa, ésta será de breve duración.¹⁶⁰

Debido a que la mayoría de los pacientes con SMD tienen citopenia, la atención se ha enfocado a corregir las citopenias individuales y sus consecuencias. En los pacientes neutropénicos con infección, la cuenta absoluta de

neutrófilos puede aumentarse, quizá con beneficio clínico, por medio del tratamiento con FEC-G, 1-3 µg/kg/día; en ocasiones se requiere una dosis de 5 a 10 µg/kg/día.¹⁶¹ Existe preocupación de que la administración de FEC-G pueda aumentar la conversión del SMD a leucemia aguda, pero estas conversiones parecen tener la misma frecuencia que las espontáneas. En un estudio, la anemia asociada con el SMD respondió a la combinación de FEC-G y eritropoyetina en el 40 por ciento de los pacientes. El FEC-G se inició en dosis de 1 µg/kg/día, administrado por vía subcutánea, y después se ajustó la dosis para normalizar o duplicar la cuenta absoluta de neutrófilos. Cuando la cuenta de neutrófilos alcanzó cualquiera de estos niveles, se añadió eritropoyetina, al inicio en dosis de 100 U/kg/día por vía subcutánea, que se aumentó a 300 U/kg/día en caso necesario.¹⁶² Este uso del FEC-G no ha sido aún autorizado por la *Food and Drug Administration* de los EUA, y los seguros pueden no cubrir su costo. En la actualidad no existe tratamiento útil con factores de crecimiento para los pacientes trombocitopénicos con SMD.

Para inducir diferenciación, que puede alterar la evolución de las formas severas de SMD, se estudiaron pacientes con AREB y AREB-T en un estudio de fase III. No se demostraron beneficios en el grupo tratado con FEC-G.

Leucemias crónicas y subagudas originadas de células B

Las leucemias linfocíticas incluyen una forma aguda, leucemia linfoblástica aguda [*ver adelante*, Leucemia linfoblástica aguda], así como varias formas subagudas y crónicas. Existen evidencias inequívocas indicando que las leucemias subagudas y crónicas deben tener una subdivisión adicional de acuerdo a su origen en las células T o B porque a menudo existe una correlación entre la clase de leucemia y su comportamiento biológico.

LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

Fisiopatología

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno clonal maligno de linfocitos relativamente maduros, con predominio de células B; sin embargo, un trastorno maligno de células T (LLC-T) causa alrededor del cinco por ciento de los casos. En la LLC la clona anormal reemplaza a las células B o inhibe su crecimiento y maduración, reduciendo los niveles de inmunoglobulinas y alterando la inmunidad humoral. Al detectar el marcador clonal G6PD, un grupo de investigación parece haber demostrado el origen clonal a partir de linfocitos B en dos pacientes con LLC. Sin embargo, eritrocitos, plaquetas, granulocitos y linfocitos T de sangre periférica mostraron dos tipos de G6PD, lo que indica que estas células surgieron de precursores heterogéneos.¹⁶³ Se ha identificado una anomalía citogenética, la trisomía 12, en las células B malignas en cerca del 50 por ciento de los pacientes con LLC;¹⁶⁴ también ocurren anomalías del cromosoma 14 pero con menos frecuencia que la trisomía 12. Típicamente, las células de la LLC tienen un nivel bajo de SmIg y por lo tanto exhiben sólo una ligera inmunofluorescencia de superficie.

Los linfocitos malignos parecen tener una supervivencia prolongada y la capacidad de recircular desde la sangre a la médula ósea y ganglios linfáticos y de nuevo de regreso a la sangre. En algunos casos los linfocitos anormales responden mal a la estimulación con fitohemaglutinina. Alrededor del 25 por ciento de los pacientes con LLC presentan hipogamaglobulinemia, y hasta el 10 por ciento hipergamaglobulinemia. Ambos estados reflejan al parecer una función anormal de las células B. Cerca del 5 por ciento de los pacientes cursan con gamopatía monoclonal,¹⁶⁵ fundamentalmente gamopatía IgM, parecida a la producida en la macroglobulinemia de

Waldenström. Sin embargo, por lo general la producción de IgM no alcanza un nivel que pueda causar problemas de viscosidad.

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen una incidencia baja, pero clara, de anemia hemolítica autoinmune y una incidencia similar de púrpura trombocitopénica inmune, pero los autoanticuerpos que causan estos trastornos no se derivan de la clona de células B malignas.¹⁶⁴ En el pasado se creía que los pacientes con LLC tenían mayor riesgo de neoplasias no hematológicas, pero esta opinión se ha puesto en duda.¹⁶⁶

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con LLC presentan un gran espectro de signos y síntomas en relación a la amplia variación del curso de la enfermedad. En un examen de rutina se puede descubrir que los pacientes tienen una linfocitosis absoluta con linfocitos maduros de 10,000/mm³ o hasta diez veces más. El examen físico de rutina puede mostrar adenopatías no dolorosas generalizadas y una esplenomegalia moderada. Por el contrario, los pacientes pueden tener pancitopenia profunda, crecimientos ganglionares impresionantes, organomegalia e infecciones repetidas.

La evolución clínica está determinada, sobre todo, por el grado de infiltración de la médula y de desplazamiento de elementos normales, que produce aplasia funcional y pancitopenia periférica. La neutropenia y el deterioro de la inmunidad humoral causan susceptibilidad e infecciones repetidas. La anemia hemolítica autoinmune y entidades equivalentes, al igual que el hiperesplenismo, pueden contribuir a la pancitopenia. La anemia y trombocitopenia pueden ser signos pronósticos malos. Las adenomegalias rara vez causan problemas, pero pueden obstruir los uréteros. Suelen no presentarse síntomas generales. En comparación con la leucemia mielocítica crónica, en muy raras ocasiones hay crisis blásticas en la leucemia linfocítica crónica.¹⁶⁷

En ocasiones, en las etapas tardías de la LLC, los pacientes desarrollan fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y crecimiento rápido de masas ganglionares y extraganglionares. En la sangre periférica se observan linfocitos inmaduros con nucleolos. Esta transformación, que semeja al linfoma difuso de células grandes, se denomina síndrome de Richter.¹⁶⁴ Este síndrome responde poco al tratamiento, incluso a los programas agresivos que se utilizan para el tratamiento del linfoma difuso de células grandes. Algunos investigadores distinguen entre la transformación de Richter, que se caracteriza por una inmadurez linfoide mínima en sangre periférica, y una notable transformación prolinfocítica (ver adelante), que se caracteriza por una población distinta de células inmaduras en sangre periférica.¹⁶⁸

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma al encontrar linfocitosis absoluta en sangre periférica, infiltrado linfocitario en la médula ósea y biopsia de ganglios linfáticos que muestra el patrón de un linfoma difuso bien diferenciado. La electroforesis de proteínas séricas y la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas muestran a menudo panhipogamaglobulinemia y rara vez un pequeño pico de proteínas M de IgM. Debe tenerse cuidado al interpretar los aspirados de médula ósea porque en condiciones normales hay nódulos linfoides. Sin embargo, el infiltrado por leucemia linfocítica revelará la presencia de desplazamiento de la médula en varias espículas. La biopsia con aguja de Jamshidi también demostrará el grado de alteración de la arquitectura por los linfocitos invasores. No está claro que existan diferencias clínicas entre la LLC y el linfoma difuso bien diferenciado.¹⁶⁹ Por

lo general, el análisis inmunofenotípico de la sangre periférica o de la médula ósea muestra proliferación de las células B con fluorescencia de bajo grado cuando se tiñe con inmunoglobulinas de membrana de superficie. Se demuestra que la proliferación es clonal por el hecho de que las células se tiñen sólo con los reactivos de cadenas ligeras k o λ . Las células expresan con frecuencia IgM o tanto IgM como IgD; en este último caso, los idiotipos son idénticos. La mayoría de las células B en la LLC expresan también CD5, que se consideraba como un marcador de células T.¹⁶⁶ Es probable que el CD5 refleje el origen primitivo de la célula B en la LLC. Los estudios de rearreglo de genes de las inmunoglobulinas muestran también evidencia de expansión clonal.

Estadificación

Se han propuesto varios sistemas de estadificación para la LLC basándose en el concepto de que los principales factores pronósticos son el número de áreas ganglionares afectadas, el grado de hepatoesplenomegalia, el patrón de desplazamiento medular y el grado de anemia y trombocitopenia.^{170, 171} En la clasificación de Rai,¹⁷² el estadio 0 representa una linfocitosis absoluta de $15,000/\text{mm}^3$ o mayor en la sangre periférica y linfocitosis del 40 por ciento en la médula; el estadio I indica linfocitosis con linfadenomegalia; en el estadio II se presenta linfocitosis con aumento de tamaño del hígado o el bazo; en el estadio III existe linfocitosis con concentración de hemoglobina menor de 11 g/dl, y en el IV, linfocitosis con plaquetas por debajo de $100,000/\text{mm}^3$. Se considera que el estadio 0 predice una supervivencia a largo plazo de unos diez años, mientras que la mayoría de los pacientes en estadios III/IV mueren antes de los cuatro años.

La clasificación de Binet¹⁷³ reduce el número de estadios de la LLC de cinco a tres y considera el aumento de cinco áreas específicas, bazo, hígado y ganglios linfáticos (ya sea unilateral o bilateral) axilares, cervicales e inguinales, además del grado de anemia y trombocitopenia. Los pacientes del grupo A no tienen anemia ni trombocitopenia y menos de tres áreas de aumento de tejido linfoide. Los pacientes del grupo B también tienen niveles normales de hemoglobina y plaquetas pero tienen tres o más áreas de linfadenomegalia. Los pacientes clasificados en el estadio C tienen un nivel de hemoglobina inferior de 10 g/dl o un recuento plaquetario menor de $100,000/\text{mm}^3$, sin considerar el número de áreas con crecimiento linfoide. Los pacientes en etapa C tienen el peor pronóstico.

Se ha propuesto una clasificación que se basa en parte en la histología de la médula.¹⁷⁴ Esta distingue dos tipos de patrones de infiltrado medular, difuso y nodular; aquellos pacientes con el peor pronóstico, correspondiente al estadio III/IV de Rai, o etapa C de Binet, presentan una médula infiltrada en forma densa y difusa.

El análisis de series relativamente grandes de pacientes con LLC indican que otros factores también afectan el pronóstico de manera importante. El nivel de inmunoglobulinas séricas parece ser importante debido a que la supervivencia se reduce en pacientes con valores de gammaglobulina menores de 700 mg/ml. Al parecer los niveles de IgA, y en menor grado de IgG, se correlacionan más estrechamente con el pronóstico.¹⁷⁵ Otro estudio encontró que el nivel de linfocitos en sangre periférica superior a $60,000/\text{mm}^3$ indica mala evolución.¹⁷⁶ Es probable que estos factores constituyan importantes componentes de los sistemas de clasificación futuros.

Tratamiento

Los síndromes de anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica se tratan de la misma manera que en pacientes sin leucemia linfocítica crónica. Las infecciones repetidas se tratan con antibióticos, en particular si el paciente presenta infecciones crónicas del aparato urinario o enfermedades como bronquiectasias. Se ha

demostrado en estudios controlados que pacientes con infecciones recurrentes relacionadas con hipogamaglobulinemia (niveles de IgG menores de 400 a 640 mg/dl)¹⁷⁷ presentan menos infecciones cuando reciben tratamiento de IgG intravenosa a la dosis de 0.4 g/kg cada tres semanas.^{177, 178} Sin embargo, estos estudios no han demostrado ventajas en la supervivencia. Debido a que la IgG I.V. es cara, su uso en la LLC necesita mejores justificaciones.¹⁶⁶ La leucostasis es muy rara, aún en presencia de cifras muy elevadas de leucocitos. La enfermedad local puede tratarse con irradiación local paliativa.

Es difícil decidir si se trata o no a un paciente que al parecer tiene crecimiento ganglionar y orgánico progresivo, y cuya pancitopenia se está haciendo más profunda como consecuencia aparente de infiltrado medular progresivo. En comparación con la leucemia mieloide crónica, el número de leucocitos en la leucemia linfocítica crónica no es un indicador preciso del grado de la enfermedad. Los estudios del tratamiento de la leucemia linfocítica crónica han sido difíciles de evaluar debido a que casos aparentemente similares parecen haber tenido evoluciones notablemente diferentes, variando de meses hasta más de 15 años.

Debido a que los tratamientos disponibles son mielosupresores, y de esta manera complican la pancitopenia preexistente y deterioran la inmunidad humoral, la estrategia preferida es no administrar tratamiento general hasta que existan síntomas y signos de pancitopenia progresiva. Los sistemas de estadificación son los que indican si tratar o no a los pacientes de mayor edad. Los enfermos con estadio A de Binet o estadio 0 o 1 de Rai no deben ser tratados, mientras que los que tienen estadios C de Binet o III o IV de Rai sí. Las decisiones respecto al tratamiento de algunos pacientes con estadio II de Rai o B de Binet deben hacerse en forma individual, aunque un grupo experimentado trata a todos los pacientes en estadio B de Binet.¹⁶⁶

Se han obtenido algunos resultados favorables con radiación corporal total, pero un ensayo de radiación mediastínica indicó que dicho tratamiento tiene efectos colaterales de pancitopenia muy grave.¹⁷⁹ Los esteroides no destruyen los linfocitos de la leucemia linfocítica crónica, sino que simplemente los redistribuyen desde los ganglios hasta la sangre periférica. Por esto, los agentes alquilantes son la piedra angular del tratamiento en los programas de un solo medicamento. El tratamiento consiste en dosis de 0.1 mg/kg al día de clorambucil, o dosis de 2 mg/kg al día de ciclofosfamida. El medicamento se administra con precaución, y durante el tratamiento se lleva un control de citologías hemáticas, ganglios linfáticos y tamaños de órganos. También se puede administrar clorambucil cada dos semanas, iniciando con una sola dosis de 0.4 mg/kg y aumentando 0.1 mg/kg hasta que exista mielotoxicidad. Algunos especialistas combinan el clorambucil con un curso de cinco días de prednisona (80 mg/día por vía oral). No reducen la dosis de prednisona en forma gradual.

Un grupo de investigadores en Francia llevó a cabo un estudio clínico único, al azar, en pacientes con LLC.¹⁸⁰ Pacientes en etapa A de Binet recibieron tratamiento diario con clorambucil por vía oral, en dosis de 0.1 mg/kg durante un periodo indefinido, o no recibieron tratamiento. El estudio encontró que el tratamiento con clorambucil era dañino para los pacientes en etapa A.¹⁸¹ Los pacientes en etapa B recibieron al azar clorambucil por vía oral diariamente o CVP (i.e., ciclofosfamida, 300 mg/m²/día por vía oral en los días 1 a 5; vincristina, 1 mg/m² por vía I.V. en el día 1; y prednisona, 40 mg/m²/día por vía oral dividido en cuatro dosis en los días 1 a 5, el ciclo se repetía mensualmente); la supervivencia a los dos años para los dos grupos fue la misma (83 por ciento). Desgraciadamente, debido a que no hubo un grupo en estadio B que no recibiera tratamiento, no se estudió la posibilidad de que los pacientes en estadio B no necesiten tratamiento sistémico. Los pacientes en estadio C recibieron al azar terapia con CVP o con CHOP, que es igual al protocolo CVP pero se le agrega dexorubicina, en dosis de 25 mg/m² administrados por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo mensual. Para los

pacientes en etapa C, los dos programas produjeron diferencias significativas en la supervivencia: a los dos años, el 77 por ciento de los individuos que recibían CHOP estaban vivos, en comparación con sólo un 44 por ciento del grupo de CVP. No se ha confirmado esta aparente ventaja de la doxorubicina.¹⁶⁶

Se han usado varios análogos del nucleósido purina en pacientes con LLC. La fludarabina, un agente muy eficaz en la LLC avanzada, se administra en dosis de 25 mg/m²/día I.V. durante 30 minutos por cinco días, y el ciclo se repite cada mes. En estudios en fase III se está evaluando si el tratamiento debe comenzar con programas basados en fludarabina o clorambucil. La fludarabina suele tardar dos a tres ciclos para producir cualquier efecto, y se asocia con mielotoxicidad considerable. Además, la fludarabina interfiere con la deaminasa de adenosina, produciendo supresión profunda de las células T, en especial de las CD4 (T cooperadoras). La administración de fludarabina en combinación con prednisona se ha asociado con un mayor riesgo de infección por *Listeria monocytogenes*.¹⁸²

La pentostatina, análogo de un nucleósido que inhibe la deaminasa de adenosina, se ha probado en pacientes en estadio B y C, aproximadamente el 25 al 30 por ciento de los pacientes han presentado buena respuesta. A pesar del efecto supresor del medicamento sobre las células T, no se han presentado complicaciones infecciosas. El papel de la pentostatina en el tratamiento de la LLC no está claro.¹⁸³ La 2-clorodesoxiadenosina, otro agente que interfiere con la acción de la deaminasa de adenosina, ha sido autorizada por la FDA para su empleo en leucemia de células peludas (ver adelante) pero no de LLC. Varios reportes indican que la 2-clorodesoxiadenosina es útil en pacientes con LLC, sobre todo en los que son refractarios a la fludarabina. La dosis de este medicamento en la LLC no se ha establecido aún. Un esquema para la LLC es idéntico al usado para la leucemia de células peludas, otro consiste en 0.12 mg/kg/día administrado por vía intravenosa durante dos horas por cinco días consecutivos, y el ciclo se repite cada mes.^{184,185}

En ocasiones la esplenectomía puede ser importante en el tratamiento de la LLC. Las indicaciones para ésta son: esplenomegalia dolorosa, anemia intensa que requiere cada vez más transfusiones, y trombocitopenia importante. En determinadas circunstancias, la esplenectomía puede producir mejoría clínica; sin embargo, ésta se ha relacionado con una morbilidad aproximada del 20 por ciento, mortalidad de cerca del 5 por ciento, y no prolonga la supervivencia.¹⁸⁶

LEUCEMIA CRÓNICA DE CELULAS DE LINFOSARCOMA

Las células en la leucemia crónica de células de linfoma son más grandes que las de la LLC, y sus nucleolos se distinguen por lo general con facilidad. Los frotis de la sangre periférica de los pacientes con esta enfermedad muestran en ocasiones muchos linfocitos pequeños hendidos. Esta es la fase leucémica de los linfomas foliculares o difusos de células hendidas pequeñas. La biopsia de ganglio linfático o de médula ósea con análisis de marcadores inmunofenotípicos suele revelar el diagnóstico primario, que determina el tratamiento de elección.

LEUCEMIA PROLINFOCITICA

La leucemia prolinfocítica es una variante rara caracterizada por síntomas generales, esplenomegalia masiva y linfocitos grandes [ver figura 3]. El número de leucocitos está muy aumentado, por lo general por encima de 100,000/mm³,¹⁶⁴ y las células expresan mucho más SmIg que las células de la LLC. La reactividad a CD5 es baja.

Figura 3a	Figura 3b
Leucemia prolinfocítica	Leucemia prolinfocítica

Si se utiliza un nivel de prolinfocitos en sangre periférica mayor que el 55 por ciento como criterio para definir a la leucemia prolinfocítica, puede identificarse un grupo distinto de pacientes que muestra el cuadro clínico más típico de esplenomegalia masiva y aumento notable de la cifra de leucocitos.¹⁸⁷

Puede usarse la esplenectomía combinada con quimioterapia usando el esquema CHOP (ver antes) o un programa semejante. En algunos pacientes con LLC ocurre progresión prolinfocítica (LPL). Este síndrome, llamado LLC/LPL se manifiesta por fiebre, esplenomegalia, citopenias y aumento en el número de prolinfocitos en la sangre periférica. No es claro si la LPL es diferente al síndrome de Richter, una transformación maligna muy agresiva que incluye los mismos marcadores clonales expresados en la línea original de la LLC.¹⁸⁸ Algunos pacientes con LLC/LPL responden a la fludarabina, pero la respuesta es corta y la evolución mala.

LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS (RETICULOENDOTELIOSIS LEUCEMICA)

La célula maligna en la leucemia de células peludas [ver figura 4] es un linfocito B que infiltra y reemplaza la médula ósea o infiltra el bazo, causando esplenomegalia.¹⁸⁹ La combinación del desplazamiento medular y esplenomegalia ocasiona pancitopenia (incluyendo monocitopenia). Es muy característica la morfología en el frotis de sangre periférica, en la biopsia de médula ósea y en la biopsia esplénica. La prueba positiva de la actividad de la fosfatasa ácida resistente es útil pero no patognomónica.

Figura 4
Leucemia de células peludas

Las complicaciones más importantes son las infecciones, al parecer como consecuencia de la neutropenia; pueden aparecer infecciones por micobacterias atípicas con frecuencia superior a la normal.¹⁹⁰ La vasculitis en la leucemia de células peludas, suele relacionarse con alguna infección, y suele responder al tratamiento con interferón alfa.^{191, 192}

La esplenectomía para corregir la pancitopenia ha sido la base del tratamiento de la leucemia de células peludas. Esta modalidad terapéutica ha sido sustituida, y casi abandonada, por el uso del interferón alfa, que tiene un efecto benéfico en casi el 75 por ciento de los pacientes, pero con importante toxicidad [ver antes, Leucemia mieloide crónica]. La introducción de la 2-clorodesoxiadenosina tiene un impacto importante en el tratamiento porque una sola administración, que consiste en infusión I.V. continua durante siete días en dosis de 0.1 mg/kg/día, produce remisión completa duradera en alrededor del 80 por ciento de los pacientes. La toxicidad, que es relativamente leve, consiste en fiebre, pero también leucopenia y trombocitopenia en algunos pacientes. La 2-clorodesoxiadenosina es inmunosupresora, causando caída en el número de células T CD4⁺. La respuesta terapéutica ocurre durante un periodo de varias semanas y en ocasiones se asocia con el síndrome de lisis

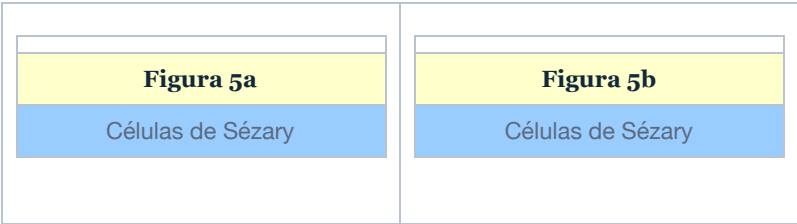
tumoral. Algunos pacientes pueden requerir un segundo curso de 2-clorodesoxiadenosina.¹⁹³

Leucemias crónicas y subagudas originadas de células T

Algunos autores proponen que existen cuatro categorías de trastornos de células T maduras malignas: el síndrome de Sézary (la fase leucémica de las micosis fungoides), la leucemia/linfoma de células T del adulto, la leucemia prolinfocítica de células T y la variante de linfocitos granulares grandes (LGG), que incluye la LLC de células T.

SINDROME DE SEZARY (FASE LEUCEMICA DE LAS MICOSIS FUNGOIDES)

El linfoma/leucemia cutáneo de células T (LCCT) es un padecimiento crónico de las células T cooperadoras-inductoras. Cuando la sangre periférica contiene muchas células linfoides con nucleos en forma de nalgas o cerebriformes, el trastorno se denomina síndrome de Sézary [ver figura 5]. Existe enfermedad cutánea en casi todos los casos. Cuando el padecimiento se confina a la piel, se maneja en forma local y se han logrado resultados excelentes con tratamiento de la piel con haz de electrones.¹⁹⁴ Sin embargo, más del 20 porciento de los linfocitos que existen en los frotis de sangre periférica son del tipo anormal de Sézary [ver figura 5], y estos pacientes tienen peor pronóstico.¹⁹⁵ Aunque los estudios de rearreglo de receptores de células T muestran que la célula circulatoria de Sézary suele ser una célula T de una clona idéntica a la encontrada en las biopsias de piel, el análisis de genes de receptores muestra que las células de Sézary CD3⁺ que circulan en algunos pacientes son policlonales.¹⁹⁶ No es claro cuál es el significado de estas variantes policlonales del síndrome de Sézary.



LEUCEMIA/LINFOMA DE CELULAS T DEL ADULTO

Se ha descrito en Japón, las Indias Occidentales y el sureste de Estados Unidos un síndrome rápidamente mortal conocido como linfoma/leucemia de células T del adulto (LLTA), que produce leucocitosis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, lesiones cutáneas e hipercalcemia. Se considera que las células malignas son linfocitos T maduros colaboradores/inductores. Un retrovirus humano, denominado virus del linfoma/leucemia de células T humano (HTLV-I) se ha identificado en varios cultivos celulares de pacientes, uno de los cuales tenía linfoma cutáneo de células T. Los pacientes con LLTA tienen anticuerpos contra el HTLV-I.¹⁹⁷

En los Estados Unidos los pacientes se presentan generalmente con varias lesiones cutáneas o con hipercalcemia manifestada por malestar general, náusea, confusión, sed y poliuria. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica, los rastreos óseos anormales y las lesiones líticas visibles a los rayos X indican que la causa probable de la hipercalcemia es un recambio óseo acelerado. Sorprendentemente, existe poca participación tumoral en los lugares de destrucción de hueso, lo que sugiere que la destrucción ósea representa una forma de activación paraneoplásica de los osteoblastos. Es frecuente encontrar células malignas circulantes que tienen núcleos

lobulados y que son similares a las del síndrome de Sézary. Aunque son frecuentes las linfadenopatías periféricas, no hay adenopatía mediastínica, y de esta manera puede distinguirse de la LLA de los linfocitos T o del linfoma linfoblástico. Son frecuentes las infecciones oportunistas debidas a agentes como *Pneumocystis carinii* y citomegalovirus, lo mismo que la afección del sistema nervioso central.

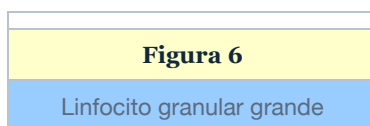
El diagnóstico puede realizarse por medio de biopsia cutánea, de algún ganglio linfático que muestre linfoma difuso o mediante examen de la sangre periférica. La quimioterapia combinada intensiva puede producir mejoría transitoria.⁵ Los principales indicadores de mal pronóstico son un estado funcional poco satisfactorio, los niveles elevados de deshidrogenasa láctica (DHL) y un cuadro leucémico.¹⁹⁸

LEUCEMIA PROLINFOCITICA DE CELULAS T

La LPL de células T (LPL-T) es una variante distinta de la LPL que se asocia con más adenopatías, lesiones cutáneas y afección del sistema nervioso central, en comparación con la LPL de células B (LPL-B).¹⁹⁹ Este es un padecimiento agresivo que responde poco a los agentes alquilantes o a la radioterapia del mediastino o bazo. En una serie de pacientes con alteraciones citogenéticas relativamente constantes que incluyeron el cromosoma 14, alrededor de la mitad de los pacientes tuvieron respuesta parcial a la 2-desoxicoformicina (pentostatin).²⁰⁰ La dosis estándar de pentostatin suele ser de 4 mg/m² administrados por vía intravenosa una vez a la semana durante tres semanas. Después se reevalúa la necesidad de tratamiento adicional.²⁰¹

LINFOCITOSIS DE LINFOCITOS GRANULARES GRANDES

Los términos empleados para describir a la linfocitosis de LGG incluyen LLC-T, LLC de células asesinas naturales (NK) y trastorno linfoproliferativo de LGG. La característica de este padecimiento es la proliferación de linfocitos de gran tamaño que contienen gránulos azurófilos, y que pueden observarse en sangre periférica [ver figura 6].²⁰² Parece que existen dos variantes de clonas: las células CD3⁺, que son células T y las células CD3⁻, que son células NK. La primera, que es la forma más común, debe denominarse leucemia de LGG-T (CD3⁺), y la segunda debe llamarse leucemia de LGG-NK (CD3⁻).



El cuadro clínico es variable, pero de forma característica los pacientes presentan infecciones frecuentes o hemorragias. La sangre periférica muestra linfocitosis de LGG superior a 3,000/mm³ y neutropenia, trombocitopenia o evidencia de hemólisis.^{203, 204} El bazo puede ser palpable y la médula normal, o mostrar colecciones focales de linfocitos. El desplazamiento de la médula nunca es tan extenso como para explicar la presencia de citopenia. Los anticuerpos antiplaquetarios y antineutrófilos son en apariencia los responsables de la neutropenia y la trombocitopenia; también se ha descrito la presencia de anemia hemolítica Coombs positiva. Algunos pacientes presentan títulos séricos elevados de factor reumatoide. Es probable que algunos casos que se han clasificado como síndrome de Felty atípico en realidad son debidos a linfocitosis de LGG. En un caso, al parecer la infección con el retrovirus HTLV-I produjo la expansión clonal de los linfocitos granulares grandes asociados con un cuadro clínico similar al de la enfermedad linfoproliferativa-g T crónica. Las células infectadas

al parecer liberaron linfocinas que a su vez produjeron el síndrome de aplasia pura de glóbulos rojos.²⁰⁵

Leucemia de linfocitos granulares grandes-T

Los pacientes con LGG-T pueden tener también artritis reumatoide. El diagnóstico de leucemia de LGG-T se basa en la morfología característica en los frotis de sangre periférica y en los análisis de inmunotipificación y de médula ósea que muestran el patrón CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺ y CD57⁺. La clonalidad puede establecerse por rearreglo del gen del receptor de la célula T. El tratamiento para la leucemia de LGG-T suele dirigirse a la neutropenia y a las infecciones asociadas. Puede ser útil el FEC-G.²⁰²

Leucemia de linfocitos granulares grandes-asesinos naturales

La variante de LGG-NK (CD3⁻) ocurre en pacientes más jóvenes que no tienen artritis reumatoide pero que sufren una evolución tórpida caracterizada por fiebre, cuentas altas de LGG, hepatoesplenomegalia, ascitis y, en ocasiones, alteraciones de la coagulación. El cuadro clínico, la morfología característica y el patrón inmunofenotípico que muestra CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻, CD56⁺ y CD57⁻ permite hacer el diagnóstico. No existen reportes de tratamiento eficaz.

En algunos pacientes existe un incremento absoluto en los LGG de fenotipo CD3⁺ o CD3⁻, pero el análisis de los genes de receptores de las células T no muestra signos de clonalidad. Este patrón es especialmente válido en la variante CD3⁻, porque no existen marcadores clonales específicos de las células NK además de las alteraciones citogenéticas. Se desconoce el significado de estas variantes.

POSIBLES TRASTORNOS CLONALES DE CELULAS T

Reticulosis medular histiocítica

El raro trastorno denominado reticulosis medular histiocítica se parece a la leucemia, ya que produce fiebre elevada, organomegalia y, con frecuencia, pancitopenia. La médula está infiltrada por grandes células macrofágicas que ingieren eritrocitos y plaquetas. Al menos en algunos casos de reticulosis medular histiocítica el paciente presenta un linfoma de células T subyacente cuyo origen central se ha confirmado por el rearreglo de los genes que codifican la cadena β del receptor de células T.^{206, 207} Parece que el linfoma puede secretar linfocinas que activan y reclutan monocitos y macrófagos normales en el lugar de la afección, generando con ello la apariencia morfológica característica de la reticulosis medular histiocítica. Algunos pacientes responden rápidamente al tratamiento con el programa CHOP,²⁰⁸ pero en general los resultados son malos. No se cuenta con estudios controlados al respecto.

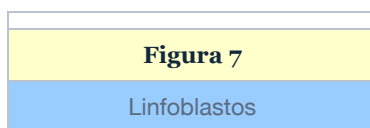
Linfadenopatía angioinmunoblástica

La linfadenopatía angioinmunoblástica consiste en la proliferación de células linfoides que pueden ser benignas o malignas. Los pacientes se presentan con fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatía, hiperglobulinemia, esplenomegalia, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia. El cuadro clínico es coherente con una proliferación de células B y al principio se consideró que era un trastorno clonal de células B. En algunos pacientes se han detectado rearreglos de genes de inmunoglobulinas, y esta observación apoya la idea

de que la linfadenopatía angioinmunoblástica es un trastorno clonal de células B. Sin embargo, en otros pacientes se ha observado evidencia de rearrreglo del gen de la cadena β del receptor de células T, lo cual indica la presencia de trastorno clonal de células T.^{207, 209} La inmunotipificación de los ganglios afectados en pacientes con linfadenopatía angioinmunoblástica muestra con frecuencia un fenotipo de células T. Es benéfico el tratamiento con prednisona (2mg/kg/día por vía oral durante cuatro a ocho semanas). El paciente debe recibir profilaxis para neumonía por *P. carinii*. Si fracasa el tratamiento con prednisona, pueden considerarse programas agresivos de poliquimioterapia, tomando siempre en cuenta los riesgos y la morbilidad.

Leucemia linfoblástica aguda

En los adultos, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa del 10 al 15 por ciento de los casos de leucemia aguda en adultos. La LLA se ha subdividido basándose en marcadores inmunológicos y enzimáticos en varios tipos [ver tabla 3]: la variante común (LLAc), una forma de células pre-B (LLA pre-B), una variante de células maduras (LLA-B) y una variante de células T (LLA-T) [ver figura 7]. Estas subclases pueden tener implicaciones terapéuticas, pero el protocolo terapéutico unificado que se menciona más adelante se basa en la suposición de que la LLA del adulto siempre es una enfermedad de alto riesgo.²¹¹



La fisiopatología de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas no son muy diferentes a las de la LMA, excepto que la incidencia de infiltración al SNC es mayor en la LLA.^{112, 212, 213} Es crucial hacer la distinción morfológica porque no hay fármacos tumor-específicos para el tratamiento de la LMA, mientras que la L-asparaginasa, la vincristina y la prednisona atacan específicamente los linfoblastos leucémicos. Son signos de mal pronóstico el recuento de blastos en sangre periférica mayor de 20,000/mm³, la edad relativamente avanzada (i.e., mayores de 30 años), la leucemia de Burkitt (L₃),²¹⁴ el inmunofenotipo ALLAC, la traslocación 9;22 o la evidencia de la variante LLA del rearrreglo *bcr-abl*, y la traslocación 4;11.^{213, 215}

Están surgiendo resultados que han originado esperanzas de que las formas agresivas del tratamiento pueden producir remisiones prolongadas sin enfermedad, y aún la curación. El tratamiento se realiza con un protocolo de inducción con cuatro medicamentos seguidos de profilaxis del SNC y ciclos secuenciales de tratamiento citorreductor intenso.

Los programas de inducción han causado remisión completa en el 85 a 90 por ciento de los pacientes.^{216, 217} La adición de ciclofosfamida y citosina arabinósido a los programas de consolidación parece bloquear la resistencia previa a la LLA-T. No son claras la necesidad y duración del tratamiento de mantenimiento, pero es probable que sea útil el tratamiento durante dos años [ver tabla 6]. El uso del protocolo estándar [ver tabla 6] causa remisión completa y estable en alrededor del 35 a 40 por ciento de los pacientes. Aunque puede inducirse remisión en pacientes con traslocaciones 9;22 y 4;11, ésta no dura ni un año. Por lo tanto, los pacientes con estas traslocaciones y los enfermos que no logren la remisión completa durante la inducción deben ser candidatos, cuando es posible, a trasplante alogénico de médula ósea de un hermano. Se están evaluando los trasplantes autólogos, al igual que el uso de un donador no relacionado para trasplante alogénico. También se ha propuesto

el trasplante autólogo con médula purgada por medio de anticuerpos monoclonales, pero aún no se ha establecido por completo la utilidad de este procedimiento en la LLA.^{218,219}

Tabla 6 Protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Quimioterapia de inducción

FASE I

Daunorrubicina, 60 mg/m² I.V., los días 1-3.

Vincristina, 1.4 mg/m² I.V., los días 1, 8, 15 y 22 (dosis máxima, 2.0 mg)

Prednisona, 60 mg/m²/día por vía oral en tres dosis divididas los días 1-28. Suspenderla en forma gradual los días 29-35.

L-Asparaginasa, 10,000 U/día I.V. o I.M. los días 17-28.

Punción lumbar

Debe realizarse punción lumbar diagnóstica en el momento del diagnóstico. Esta debe diferirse hasta que la quimioterapia haya eliminado los blastos de sangre periférica. Si la cuenta de plaquetas es <50,000/μl, el paciente debe recibir una transfusión antes del procedimiento. El líquido cefalorraquídeo debe someterse a los siguientes estudios: cuenta celular, diferencial, citología y medición de glucosa y proteínas. Debe administrarse methotrexate, 12 mg por vía intratecal.

Comentarios: Si se observa leucemia residual en la biopsia de médula ósea el día 14 o si persisten blastos en sangre periférica después del día 14, administrar daunorrubicina, 60 mg/m² I.V. durante dos días consecutivos, el día 15 y 16. Completar la infusión de L-asparaginasa a 12 días, continuar la prednisona, en dosis de 60 mg/m²/día por vía oral los días 21-28 y repetir la biopsia de médula ósea el día 25. Si se observa leucemia residual en este momento, no esperar a que se recupere la cuenta de leucocitos, sino iniciar de inmediato la fase II de la quimioterapia de inducción.

Methotrexate intratecal durante la fase 1

Si existe leucemia del SNC, debe colocarse un sistema de reservorio de Ommaya en los pacientes que no serán sometidos a trasplante de médula ósea. Se administra methotrexate, en dosis de 12 mg por vía intratecal o intraventricular, 2 veces por semana hasta que no existan ya blastos en el líquido cefalorraquídeo. Se administra también leucovorín, 20 mg/día por vía oral durante 3 días consecutivos después de cada administración de methotrexate si la cuenta de leucocitos disminuye

Tratamiento posremisión

El tratamiento posremisión comienza 4 semanas después de terminar la quimioterapia de fase II o cuando la cuenta de leucocitos excede 3,000/mm³ en pacientes con recuperación hematológica lenta.

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACION Y MANTENIMIENTO

Los pacientes que no tienen un hermano con HLA idéntico deben recibir quimioterapia de consolidación de acuerdo con el siguiente esquema:

Ciclo I de consolidación

Citarabina, 75 mg/m² I.V. durante 1 hora, los días 1-5.

Tenipósido, 60 mg/m² I.V., los días 1-5.

Ciclo II de consolidación

Comenzar 4 semanas después de la iniciación el ciclo I o cuando la cuenta de leucocitos sea mayor de 3,000/mm³ en los pacientes con recuperación lenta de la hematopoyesis. El curso del tratamiento es idéntico al administrado en el ciclo I de consolidación.

Ciclo III de consolidación

Comenzar 4 semanas después del inicio del ciclo II o cuando la cuenta de leucocitos sea mayor a 3,000/mm³ en los pacientes con recuperación lenta de la hematopoyesis. Todos los pacientes que hayan recibido una dosis acumulada de por lo menos 300 mg/m² de daunorrubicina deben someterse a una angiografía con radionúclidos en reposo y ejercicio antes de comenzar el ciclo III de consolidación. Los pacientes con una fracción de eyección < 45% o sin incremento por el ejercicio no deben recibir daunorrubicina. La mielosupresión no es indicación para reducir la dosis durante este ciclo. Los pacientes pueden necesitar completar la administración de los medicamentos en el hospital durante esta fase.

El ciclo III de consolidación incluye lo siguiente:

a menos de $3,000/\text{mm}^3$. Una vez que se logra la remisión de la leucemia en el SNC, se administra methotrexate, 12 mg por vía intratecal o intraventricular durante 3 semanas durante la fase II y después cada mes por 1 año. Los pacientes que no tienen leucemia del SNC deben recibir solo cuatro dosis adicionales de methotrexate intratecal durante la fase II de la quimioterapia de inducción.

Debe administrarse alopurinol, 300 mg/día por vía oral, durante los días 1-7 de la quimioterapia de inducción. Se indica también hidratación vigorosa con líquidos intravenosos (v.gr., dextrosa al 5% en solución salina al medio normal, $150 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{hr}$) según se tolere.

FASE II

Ciclofosfamida, $650 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V., los días 1, 15 y 25.
Citarabina, $75 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ I.V. durante 1 hora los días 1-4, 8-11, 15-18 y 22-25.

6-Mercaptopurina, $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ por vía oral, los días 1-28.

Methotrexate, 12 mg por vía intratecal, los días 1, 8, 15 y 22.

Leucovorín, 5 mg por vía oral los días 2-4, 9-11, 16-18 y 23-25.

La fase II de inducción debe comenzar a más tardar la 3ª semana después de que se demuestre la remisión por biopsia de médula ósea. En los pacientes con recuperación hematológica tardía, debe posponerse hasta que la cuenta de leucocitos sea mayor de $3,000/\text{mm}^3$. La fase II de inducción de la quimioterapia está diseñada para causar mielosupresión considerable; solo debe reducirse la dosis de 6-mercaptopurina si existe supresión importante de leucocitos durante esta fase. El resto de los fármacos debe administrarse como indicado, excepto en los pacientes con infecciones graves o toxicidad órgano específica. Los pacientes pueden requerir internamiento durante la fase II.

Radiación craneal durante la fase II

Los pacientes sin leucemia del SNC que se someterán a trasplante alogénico de médula ósea no deben recibir radiación craneal.

Los pacientes con leucemia del SNC que se someterán a trasplante de médula ósea deben ser tratados con 1,800 cGy (1,800 rads) en nueve fracciones de 200 cGy (200 rads).

Dexametasona, $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ por vía oral los días 1-28.

Vincristina $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. (máximo 2.0 mg), los días 1, 8, 15 y 22.

Daunorrubicina, $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V., los días 1, 8, 15 y 22.

Ciclofosfamida, $650 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. el día 29.

Citarabina, $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. durante 1 hora los días 31-34 y 38-41.

6-Tioguanina, $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ los días 29-42.

Ciclo IV de consolidación

Comienza 2 meses después de la primera dosis de quimioterapia del ciclo III o cuando la cuenta de leucocitos exceda de $3,000/\text{mm}^3$ en los pacientes con recuperación tardía de la hematopoyesis. Este curso de tratamiento es idéntico al administrado en el ciclo Y.

Ciclo V de consolidación

Comienza 28 días después de la primera dosis de quimioterapia del ciclo IV o cuando la cuenta de leucocitos exceda de $3,000/\text{mm}^3$ en los pacientes con recuperación tardía de la hematopoyesis. Este curso de tratamiento es idéntico al administrado en el ciclo Y.

Quimioterapia de mantenimiento

Los pacientes que completan los cinco ciclos de consolidación continuar recibiendo quimioterapia de mantenimiento, incluyendo 6-mercaptopurina, $75 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$, y methotrexate, $20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ por vía oral o I.V., por un total de 2.5 años. Las dosis se ajustan para mantener una cuenta de granulocitos de 1,500 a $4,000/\text{mm}^3$. Deben realizarse pruebas de función hepática una vez al mes.

Debe hacerse cualquier esfuerzo posible para iniciar cada curso de tratamiento a tiempo. Si ocurren retrasos inevitables, deberá administrarse tratamiento de mantenimiento a todos los pacientes con cuentas de leucocitos mayores a $3,000/\text{mm}^3$ y que sufran algún retraso entre sus ciclos de consolidación. Las pacientes femeninas con cuentas plaquetarias $<50 \times 10^9/\text{L}$ deben recibir tratamiento anovulatorio, como acetato de noretindrona.

Los pacientes sin donador alogénico que tienen leucemia del SNC deben ser tratados con 2,400 cGy (2,400 rads), y los que no tienen leucemia con 1,800 cGy (1,800 rads). Los pacientes que reciben la quimioterapia de inducción de fase II por persistencia de la leucemia en la médula ósea no deben recibir radiación craneal hasta que se demuestre remisión por medio de biopsia de médula.	Deben obtenerse estudios de laboratorio según sea necesario durante los ciclos de consolidación y el tratamiento de mantenimiento. Por lo general se obtienen citologías hemáticas por lo menos dos veces por semana durante la consolidación y cada mes durante el mantenimiento. Se solicitarán radiografías de tórax por lo menos cada 6 meses durante la consolidación y el tratamiento de mantenimiento.

La quimioterapia de inducción para la LLA deprime en forma severa la función gonadal reproductiva, pero no la gonadal endócrina, en los pacientes varones. La quimioterapia para la LLA no causó deterioro en la función reproductiva o gonadal en mujeres.²²⁰

Principios psicosociales generales para el tratamiento de pacientes con leucemia

El médico que asume la atención primaria de los pacientes con leucemia sabe que hay dificultades reales para responder a las necesidades emocionales del paciente y su familia.

Las siguientes sugerencias pueden ser útiles. Son provechosas las discusiones abiertas con el paciente y su familia, pero nadie más que el paciente debe ser el receptor de la información médica directa. Básicamente, usted, el médico, es el indicado para educar al paciente acerca de la historia natural de la enfermedad y sus consecuencias.

Después de que el paciente conoce y comprende el pronóstico, debe ofrecérsele la seguridad de que usted seguirá siendo el médico tratante, aún si el paciente decide suspender la quimioterapia agresiva. Antes del primer tratamiento inductivo, usted sabe más acerca del proceso de lo que sabe el paciente. Sin embargo, en el momento de la reinducción, el paciente ha tenido la experiencia de pasar por el tratamiento.

Es bueno permitir que el paciente sepa que el control del dolor es importante para usted y que usted desea usar medicamentos potentes para mantener al paciente sin dolor. Un corolario de esta proposición es que le puede decir al paciente que usted tiene los medios para controlar el dolor si el paciente lo desea, pero los medicamentos pueden producir aturdimiento.

Incluso después de horas de discusión y explicación con el paciente y su familia, es probable que las enfermeras o los amigos del paciente le hagan saber que el paciente opina que usted no habla lo suficiente con él o ella. No hay necesidad de sentirse ofendido. Los pacientes moribundos y sus familiares a menudo no pueden referir o evaluar información, reconocer que han recibido información, o saber apreciar el tiempo invertido. Uno puede suponer que se necesitarán múltiples conversaciones y nuevas explicaciones. Se debe pedir al paciente y a su familia que hagan listas por escrito de sus preguntas, y usted debe responder a las preguntas de forma tan simple y directa como sea posible.

Después de tomar una decisión firme acerca del tratamiento, el paciente puede de repente cambiar su posición. Es la vida del paciente y tiene derecho a hacer estos cambios, aunque él o ella no haya tenido experiencia previa tomando este tipo de decisiones.

Usted puede oír de amigos, psiquiatras, sacerdotes, o enfermeras que el paciente quiere que usted suspenda el tratamiento y deje que llegue la muerte. Con frecuencia esta información no refleja con precisión los deseos del paciente. El paciente puede estar dejando que estas ideas floten como globos de prueba, es mejor hablar directamente con él y ver si es que estos deseos surgen espontáneamente.

Los pacientes no mueren programados. Es mejor no suponer o dejar que la familia suponga que debido a que usted y el paciente han decidido suspender la quimioterapia agresiva, los antibióticos o transfusiones, el paciente morirá en breve tiempo. Todos deben estar preparados para la capacidad del cuerpo de sobrevivir a pesar de la suspensión del apoyo terapéutico. Es inteligente no dar programas o fechas al paciente ni a la familia.

El autor ha encontrado varios casos en los cuales después de que todas las opciones terapéuticas razonables han fracasado, los pacientes no aceptan la recomendación de que el tratamiento debe retirarse y que los esfuerzos futuros se centrarán en el mantenimiento de la comodidad y la calidad de vida con la familia y los amigos. En estos casos los pacientes solicitan un tratamiento más agresivo, incluso cuando se le ha señalado que ya no existe ninguno disponible y no existen protocolos experimentales en el que pudiera ingresar. Esta situación es la inversa del punto de vista más difundido donde el médico a menudo insiste en la necesidad de que el paciente continúe con el tratamiento, mientras que el paciente desea que sea suspendido. Se considera que el consejo y concordancia con el paciente puede evitar esta situación, pero en la experiencia del autor, no siempre es posible.

El paciente tiene derechos que deben reconocerse. Aún si se compromete el cuidado, es la enfermedad del paciente y él o ella tiene derecho a tomar ciertas decisiones.

Bibliografía

1. Clarkson BD: Acute myelocytic leukemia in adults. Cancer 30:1572, 1972
2. Cohen JJ: Apoptosis. Immunol Today 14:126, 1993
3. Sachs L, Lotem J: Control of programmed cell death in normal and leukemic cells: new implications for therapy. Blood 82:15, 1993
4. MoxleyJH, Perrys, WeissGH, et al: Return of leucocytes to the bone marrow in chronic myelogenous leukaemia. Nature 208:1281. 1965

5. Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, et al: Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 309:257,1983
6. Modan B, Lubin E: Radiation induced leukemia in man. *Series Haematologica* 7:2:192,1974
7. Boice JD Jr: The danger of x-rays-real or apparent? (editorial). *N Engl J Med* 315:828,1986
8. Forni A, Vigliani EC: Chemical leukemogenesis in man. *Series Haematologica* 7:2:211. 1974
9. Aksoy M, Dinco J K, Erdern S, et al: Acute leukemia due to chronic exposure to benzene. *Am J Med* 52:160,1972
10. Shu XO, Gao YT, Linet MS, et al: Chloramphenicol use and childhood leukemia in Shanghai. *Lancet* 2:934,1987
11. Potolsky A, Creger WP: Radiation and drug therapies, and leukemia. *Annu Rev Med* 24:75,1973
12. Greene MH, Boice JD Jr, Greer BE, et al: Acute non-lymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer: a study of five randomized clinical trials. *N Engl J Med* 307:1416,1982
13. Secondary malignancy after treatment of Hodgkin's disease: an evolving picture (editorial). *J Clin Oncol* 4:821. 1986
14. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al: Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4:830, 1986
15. Gill Super HJ, McCabe NR, Thirman MJ, et al: Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood* 82:3705,1993
16. Drabkin HA: The molecular biology of chromosome alterations in myelogenous leukemia. *West J Med* 143:825,1985
17. Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. Second MIC Cooperative Study Group. *Br J Haematol* 68:487, 1988

18. Gralnick HR, Galton DAG, Catovsky D, et al: Classification of acute leukemia. *Ann Intern Med* 87:740,1977
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT , et al: Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 33:451, 1976
20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): a report of the French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103:460, 1985
21. FAB M7: acute megakaryoblastic leukemia-beyond morphology (editorial). *Ann Intern Med* 103:450, 1985
22. Foon KA, Todd RF III: Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 68:1,1986
23. Janossy G, Robert M, Greaves MF: Target cell in chronic myeloid leukaemia and its relationship to acute lymphoid leukaemia. *Lancet* 2:1058,1976
24. Arnold A, Cossman J, Bakhshi A, et al: Immunoglobulin gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 309:1593,1983
25. Aisenberg AC, Krontiris TG, Mak TW , et al: Rearrangement of the gene for the beta chain of the T-cell receptor in T-cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *N Engl J Med* 313:529,1985
26. Waldmann TA, Davis MM, Bongiovanni KF, et al: Rearrangements of genes for the antigen receptor on T cells as markers of lineage and clonality in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 313:776,1985
27. Bertness V, Kirsch I, Hollis G, et al: T -cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *N Engl J Med* 313:534,1985
28. Davey MP, Waldmann TA: Clonality and lymphoproliferative lesions (editorial). *N Engl J Med* 315:509,1986
29. Griesser H, Tkachuk D, Reis MD, et al: Gene rearrangements and translocations in lymphoproliferative diseases. *Blood* 73:1402, 1989

30. Crowther D: Blood and neoplastic diseases: a rational approach to the chemotherapy of human malignant disease-I. Br Med J 4:156,1974
31. Hiddemann W, Buchner T, Andreeff M, et al: Cell kinetics in acute leukemia: a critical reevaluation based on new data. Cancer 50:250,1982
32. Crowther D: Blood and neoplastic diseases: a rational approach to the chemotherapy of human malignant disease-II. Br Med J 4:216,1974
33. O'Reilly RJ: Allogeneic bone marrow transplantation: current status and future directions. Blood 62:941, 1983
34. Thomas ED: Current status of marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia: the Philip Levine Award lecture. Am J Clin Pathol 72:887, 1979
35. Thomas ED: Marrow transplantation for marrow failure or leukemia. Blood Disorders 6:69,1980
36. Thomas ED: The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease. Cancer 49: 1963, 1982
37. Gilbert H, Dameshek W: The myeloproliferative disorders. DM (October):52,1970
38. Ward HP, Vautrin E, Kumick J: Presence of a myeloproliferative factor in patients with polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: I. Expansion of the erythropoietin-responsive stem cell compartment. Proc Soc Exp Biol Med 147:305,1974
39. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, et al: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood 58:916,1981
40. Adamson JW, Fialkow PJ: The pathogenesis of myeloproliferative syndromes. Br J Haematol 38:299, 1978
41. Glew RH, Haese WH, McIntyre PA: Myeloid metaplasia with myelofibrosis: the clinical spectrum of extramedullary hematopoiesis and tumor formation. Johns Hopkins Med J 132:253,1973

42. Roberts BE, Miles DW, Woods CG: Polycythaemia vera and myelosclerosis: a bone marrow study. *Br J Haematol* 16:75, 1969
43. Kurzrock R, Cohen PR: Erythromelalgia: review of clinical characteristics and pathophysiology. *Am J Med* 91:416, 1991
44. Tsao M-S: Hepatic sinusoidal fibrosis in agnogenic myeloid metaplasia. *Am J Clin Pathol* 91:302, 1989
45. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, et al: Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis: a prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 103:329, 1985
46. Boughton BJ: Hepatic and portal vein thrombosis: closely associated with myeloproliferative disorders. *Br Med J* 302:192, 1991
47. O'Keane JC, Wolf BC, Neiman RS: The pathogenesis of splenic extramedullary hematopoiesis in metastatic carcinoma. *Cancer* 63:1539, 1989
48. André J, Schwartz R, Dameshek W: Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia: report of three cases. *JAMA* 178:1169, 1961
49. Varki A, Lottenberg R, Griffith R, et al: The syndrome of idiopathic myelofibrosis: a clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. *Medicine (Baltimore)* 62:353, 1983
50. Jacobson RJ, Fialkow PJ: Idiopathic myelofibrosis: stem cell abnormality and probable neoplastic origin (abstr). *Clin Res* 24:439A, 1976
51. Manoharan A: Myelofibrosis: prognostic factors and treatment. *Br J Haematol* 69:295, 1988
52. Gilbert HS: Persistence of remission of myeloid metaplasia after treatment with recombinant interferon alpha-2b. *Blood* 72 (suppl):200a, 1988

53. Gisslinger H, Ludwig H, Linkesch W: Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. Lancet 1:634,1989
54. Talpaz M, Kurzrock R, Kantarjian H, et al: Recombinant interferonalpha therapy of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders with thrombocytosis. Am J Med 86:554, 1989
55. Reversible myelofibrosis? (editorial). Lancet 1:497,1985
56. Ward HP, Block MH: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. Medicine (Baltimore) 50:357,1971
57. Koeffler HP, Golde DW: Chronic myelogenous leukemia-new concepts (pt 1). N Engl J Med 304:1201, 1981
58. Fauser AA, Kanz L, Bross KJ, et al: T cells and probably B cells arise from the malignant clone in chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest 75:1080,1985
59. Deisseroth AB, Purohit S, Lopez AR: Chronic myelogenous leukemia-recent advances in treatment and pathogenesis. West J Med 144:338,1986
60. Stam K Jr, Heisterkamp N, Grosveld G, et al: Evidence of a new chimeric *bcr/c-abl* mRNA in patients with chronic myelocytic leukemia and the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 313:1429, 1985
61. The molecular biology of chronic myelogenous leukaemia. Br J Haematol 60:395,1985
62. Chronic leukemias: oncogenes, chromosomes, and advances in therapy. Champlin R, moderator. Ann Intern Med 104:671,1986
63. Molecular biology and chronic granulocytic leukaemia (editorial). Lancet 2:666,1986
64. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M: The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 319:990,1988

65. Pugh WC, Pearson M, Vardiman JW, et al: Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukaemia: a morphological reassessment. *Br J Haematol* 60:457, 1985
66. Terjanian T, Kantarjian H, Keating M, et al: Clinical and prognostic features of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia and extramedullary disease. *Cancer* 59:297, 1987
67. Mehta AB, Goldhamer JM, Kohner E: Hyperleucocytic retinopathy in chronic granulocytic leukaemia: the role of intensive leucapheresis. *Br J Haematol* 56:661, 1984
68. Clift RA, Appelbaum FR, Thomas ED: Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation (editorial). *Blood* 82:1954, 1993
69. Dunbar CE, Stewart FM: Separating the wheat from the chaff: selection of benign hematopoietic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood* 79:1107, 1992
70. Lion T, Henn T, Gaiger A, et al: Early detection of relapse after bone marrow transplantation in patients with chronic myelogenous leukaemia. *Lancet* 341:275, 1993
71. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al: Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 82:691, 1993
72. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al: Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood* 82:398, 1993
73. Results of a prospective randomized trial of early splenectomy in chronic myeloid leukemia: the Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer* 54:333, 1984
74. Thomas ED, Clift RA: Indications for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 73:861, 1989
75. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, et al: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Ann Intern Med* 108:806, 1988
76. Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 104:155, 1986

77. Griffin JD: Management of chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 23(suppl 1):20,1986
78. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al: Treatment of the blastic phase of chronic myelogenous leukemia with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside. *Cancer* 62:672,1988
79. Marks SM, Baltimore D, McCaffrey R: Terminal transferase as a predictor of initial responsiveness to vincristine and prednisone in blastic chronic myelogenous leukemia: a co-operative study. *N Engl J Med* 298:812, 1978
80. Bakhshi A, Minowada J, Arnold A, et al: Lymphoid blast crises of chronic myelogenous leukemia represent stages in the development of B-cell precursors. *N Engl J Med* 309:1118,1983
81. Spiers ASD: Blood and neoplastic diseases: chronic granulocytic leukaemia and chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med J* 4:460,1974
82. Walters Rs, Kantarjian HM, Keating MJ, et al: Therapy of lymphoid and undifferentiated chronic myelogenous leukemia in blast crisis with continuous vincristine and adriamycin infusions plus highdose decadron. *Cancer* 60:1708,1987
83. Parreira L, Tavares de Castro J, Hibbin JA, et al: Chromosome and cell culture studies in eosinophilic leukaemia. *Br J Haematol* 62:659, 1986
84. Goh KO, Ho FSC, Tso SC, et al: Is hypereosinophilic syndrome a malignant disease? *Cancer* 55:2395,1985
85. Freireich EJ: Grounds for optimism in treating acute granulocytic leukemia (adult acute leukemia): a look at the data. *Arch Intern Med* 136:1375,1976
86. Moore MAS, spitzer G, Williams N, et al: Agar culture studies in 127 cases of untreated acute leukemia: the prognostic value of reclassification of leukemia according to in vitro growth characteristics. *Blood* 44:1, 1974
87. Einhom N: Acute leukemia after chemotherapy (melphalan). *Cancer* 41:444,1978
88. Infectious complications in haematological diseases. Bodey GP, Ed. *Clin Haematol* 5:2:227, 1976

89. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R: Malignancy-associated sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 6:1887, 1988
90. Paietta E, Van Ness B, Bennett J, et al: Lymphoid lineage-associated features in acute myeloid leukaemia: phenotypic and genotypic correlations. *Br J Haematol* 82:324,1992
91. Koeffler HP: syndromes of acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 107:748,1987
92. Pizzo P A: Combating infections in neutropenic patients. *Hosp Pract* 24(7):93, 1989
93. Foon KA, Gale RP: Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia. *Am J Med* 72:963,1982
94. Lazarus HM, Vogler WR, Burns CP, et al: High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as primary therapy in elderly patients with acute myelogenous leukemia:a phase I-II study of the southeastern Cancer study Group. *Cancer* 63:1055,1989
95. Sorenson JT, Gerald K, Bodensteiner D, et al: Effect of age on survival in acute leukemia, 1950-1990. *Cancer* 72:1602,1993
96. Tallman Ms, Kopecky KJ, Amos D, et al; Analysis of prognostic factors for the outcome of marrow transplantation or further chemotherapy for patients with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 7:326,1989
97. Preisler HD, Anderson K, Rai AK, et al: The frequency of long-term remission in patients with acute myelogenous leukaemia treated with conventional maintenance chemotherapy: a study of 760 patients with a minimal follow-up time of 6 years. *Br J Haematol* 71:189,1989
98. Bandini G, Zuffa E, Rosti G, et al: Long-term outcome of adults with acute myelogenous leukaemia: results of a prospective, randomized study of chemotherapy with minimal follow-up of 7 years. *Br J Haematol* 77:486,1991
99. Fialkow PJ, Janssen JWG, Bartram CR: Clonal remissions in acute nonlymphocytic leukemia: evidence for a multistep pathogenesis of the malignancy. *Blood* 77:1415,1991

100. Busque L, Gilliland DG: Clonal evolution in acute myeloid leukemia. *Blood* 82:337,1993
101. Schwartz RS, Mackintosh FR, Schrier SL, et al: Multivariate analysis of factors associated with invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 53:411, 1984
102. Zander AR, Keating M, Dicke K, et al: A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for adults with acute leukemia of poor prognosis in first complete remission. *J Clin Oncol* 6:1548, 1988
103. Allogeneic transplantation versus intensive chemotherapy in first remission acute leukemia: is there a "best choice?" (editorial). *J Clin Oncol* 6:1532,1988
104. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, et al: Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. *Br J Haematol* 72:57, 1989
105. Chemotherapy versus transplantation in acute leukaemia (annotation). *Br J Haematol* 72:1, 1989
106. International Bone Marrow Transplant Registry: Transplant or chemotherapy in acute myelogenous leukaemia. *Lancet* 1:1119, 1989
107. Petersen FB, Lynch MHE, Clift RA, et al: Autologous marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in untreated first relapse or in second complete remission. *J Clin Oncol* 11:1353, 1993
108. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77:1666, 1991
109. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer study Group study. *J Clin Oncol* 10:1103, 1992
110. Waxman J, Terry Y, Rees LH, et al: Gonadal function in men treated for acute leukaemia. *Br Med J* 287:1093,1983

111. Wolk RW, Masse SR, Conklin R, et al: The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 33:863,1974
112. Armentrout SA, Ulrich RF: Neurological manifestations of acute granulocytic leukemia. *West J Med* 121:1, 1974
113. Weiss HW, Walker MD, Wiernik PH: Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 291:75, 127, 1974
114. Stewart DJ, Smith TL, Keating MJ, et al: Remission from central nervous system involvement in adults with acute leukemia: effect of intensive therapy and prognostic factors. *Cancer* 56:632,1985
115. Reardon G, Moloney WC: Chloroma and related myeloblastic neoplasms. *Arch Intern Med* 108:864,1961
116. McKee LC Jr, Collins RD: Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine (Baltimore)* 53:463,1974
117. Harris AL: Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukaemia. *Br Med J* 1:1169,1978
118. Campos L, Roualt J-P, Sabido O, et al: High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood* 81:3091,1993
119. Marie J-P, Zittoun R, Sikic BI: Multidrug resistance (*mdr 1*) gene expression in adult acute leukemias: correlations with treatment outcome and in vitro drug sensitivity. *Blood* 78:586, 1991
120. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al: Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 9:1210,1991
121. Keman NA, Bartsch G, Ash RC, et al: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 328:593,1993

122. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, et al: Risk of therapy-re-lated leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease: relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet* 2:83,1987
123. Blayney DW, Longo DL, Young RC, et al: Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after hemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 316:710,1987
124. Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, et al: Drastic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 73:263, 1989
125. Champlin R, Gale RP: Acute myelogenous leukemia: recent advances in theTapy. *Blood* 69:1551,1987
126. Larson RA, Wemli M, Le Beau MM, et al: short remission durations in therapy-related leukemia despite cytogenetic complete responses to high-dose cytarabine. *Blood* 72:1333,1988
127. Hoyle CF, De Bastos M, Wheatley K, et al: AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial. *Br J Haematol* 72:45, 1989
128. Geller RB, Vogelsang GB, Wingard JR, et al: successful marrow transplantation for acute myelocytic leukemia following therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 6:1558, 1988
129. Warrell RP Jr, de Thé H, Wang Z-Y, et al: Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 329:177,1993
130. Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al: Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid (25 mg/m²)in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 82:3560, 1993
131. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al: Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of a multicenter randomized trial. *Blood* 82:324I, 1993
132. Acute promyelocytic leukemia (annotation). *Br J Haematol* 81:315, 1992
133. Williams EC, Schwartz Bs, Conlan MG, et al: Treatment of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia with epsilon amino caproic add and heparin (abstr). *Blood* 66(suppl1):211a, 1985

134. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, et al: Acute promyelocytic leukemia: M.D. Anderson Hospital experience. *Am J Med* 80:789,1986
135. Stone RM, Maguire ME, Goldberg MA, et al: Acute promyelocytic leukemia (APL): complete remission (CR) can occur without bone marrow aplasia (abstr). *Blood* 66(suppl 1):209a, 1985
136. Alio NO, Janes WO: Malignant myelosclerosis (acute myelofibrosis): report of two cases following cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 43:1211, 1979
137. Tamura K, Preisler HD: Treatment of erythroleukemia with anthracycline antibiotics and cytosine arabinoside. *Cancer* 51:1795, 1983
138. Olopade OI, Thangavelu M, Larson RA, et al: Clinical, morphologic, and cytogenetic characteristics of 26 patients with acute erythroblastic leukemia. *Blood* 80:2873,1992
139. Gale RP, Ben-Bassat I: Hybrid acute leukaemia. *Br J Haematol* 65:261, 1987
140. Greenberg PL: The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood* 61:1035,1983
141. Prokocimer M, Polliack A: Increased bone marrow mast cells in preleukemic syndromes, acute leukemia, and lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 75:34, 1981
142. Doll DC, List AF: Myelodysplastic syndromes: introduction. *Semin Oncol* 19:1, 1992
143. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51:189 , 1982
144. Tricot G, de Wolf-Peeters C, Hendrickx B, et al: Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes: I. Histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears. *Br J Haematol* 57:423, 1984

145. Tricot G, Boogaerts MA, de Wolf-Peeters C, et al: The myelodysplastic syndromes: different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *Br J Haematol* 59:659,1985
146. Goasguen JE, Bennett JM: Classification and morphologic features of the myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 19:4, 1992
147. Foucar K, Langdon RM II, Armitage JO, et al: Myelodysplastic syndromes: a clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer* 56:553,1985
148. Coiffier B, Adeleine P, Gentilhomme O, et al: Myelodysplastic syndromes: a multiparametric study of prognostic factors in 336 patients. *Cancer* 60:3029,1987
149. Knapp RH, Dewald GW, Pierre RV: Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemic or myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin Proc* 60:507, 1985
150. Nimer SD, Golde DW: The 5q- abnormality. *Blood* 70:1705,1987
151. Mathew P, Tefferi A, Dewald GW, et al: The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients. *Blood* 81:1040, 1993
152. Larson RA: Management of myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 103:136,1985
153. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al: Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no.5 and 7. *J Clin Oncol* 4:325,1986
154. Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, et al: Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 105:360,1986
155. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, et al: Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 4:1748, 1986
156. Cohen JR, Creger WP, Greenberg PL, et al: Subacute myeloid leukemia. *Am J Med* 66:959, 1979

157. Tsukamoto N, Morita K, Maehara T, et al: Clonality in myelodysplastic syndromes: demonstration of pluripotent stem cell origin using X-linked restriction fragment length polymorphisms. *Br J Haematol* 83:589, 1993
158. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary leukaemias (annotation). *Br J Haematol* 84:361, 1993
159. Tricot G, Boogaerts MA: The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 63:477, 1986
160. Management of myelodysplastic syndromes (clinical annotation). *Br J Haematol* 84:191, 1993
161. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, et al: Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 76:36, 1990
162. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, et al: Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 82:737, 1993
163. Fialkow PJ, Najfeld V, Reddy AL, et al: Chronic lymphocytic leukaemia: clonal origin in a committed B-lymphocyte progenitor. *Lancet* 2:444, 1978
164. Gale RP, Foon KA: Chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 103:101, 1985
165. Miller RH, Linet MS, Van Natta ML, et al: Serum protein electrophoresis patterns in chronic lymphocytic leukemia: clinical and epidemiologic correlations. *Arch Intern Med* 147:1614, 1987
166. Dighiero G, Travade P, Chevret S, et al: B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. *Blood* 78:1901, 1991
167. Brouet J-C, Preud'homme J-L, Seligmann M, et al: Blast cells with monoclonal surface immunoglobulin in two cases of acute blast crisis supervening on chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med J* 4:23, 1973

168. Ghani AM, Krause JR, Brody JP: Polymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. *Cancer* 57:75,1986
169. Sweet DL, Golomb HM, Ultmann JE: Chronic lymphocytic leukaemia and its relationship to other lymphoproliferative disorders. *Clin Haematol* 6:141, 1977
170. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia: Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. *Ann Intern Med* 110:236,1989
171. Orfao A, Gonzalez M, San Miguel JF, et al: B-cell chronic lymphocytic leukaemia: prognostic value of the immunophenotype and the clinicohaematological features. *Am J Hematol* 31:26, 1989
172. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219,1975
173. Binet J-L, Catovsky D, Chandra P, et al: Chronic lymphocytic leukaemia: proposals for a revised prognostic staging system. *Br J Haematol* 48:365,1981
174. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al: Assessment of marrow trephine in relation to staging in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 51:1, 1982
175. Rozman C, Montserrat E, Vinolas N: Serum immunoglobulins in [beta]-chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 61:279,1988
176. Mandelli F, De Rossi G, Mancini P, et al: Prognosis in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective multicentric study from the GIMEMA group. *J Clin Oncol* 5:398, 1987
177. Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al: Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 73:366, 1989
178. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia: a randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 319:902,1988
179. Sawitsky A, Rai KR, Aral I et al: Mediastinal irradiation for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 61:892,1976

180. Effectiveness of "CHOP" regimen in advanced untreated chronic lymphocytic leukaemia: French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Lancet* 1:1346,1986
181. A randomized comparison of no treatment versus dailychlorambucil in 612 patients with stage A CLL. French Cooperative Group on CLL. *Blood* 72(suppl):191a, 1988
182. Anaissie E, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, et al: Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukernia who were treated with fludarabine and prednisone. *Ann Intern Med* 117:466, 1992
183. Dillman RO, Mick R, McIntyre OR: Pentostatin in chronic lymphocytic leukernia: a phase II trial of cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 7:433,1989
184. Juliusson G, Elmhöj-Rosenborg A, Liliemark J: Response to 2-chlorodeoxyadenosine in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine. *N Engl J Med* 327:1056,1992
185. Juliusson G, Liliemark J: High complete remission rate from 2- chloro-2'-deoxyadenosine in previously treated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response predicted by rapid decrease of blood lymphocyte count. *J Clin Oncol* 11:679, 1993
186. Delperio JR, Gastaut JA, Letreut YP, et al: The value of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 59:340, 1987
187. Melo JV, Catovsky D, Galton DAG: The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia: I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol* 63:377, 1986
188. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, et al: Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol* 11:1985, 1993
189. Catovsky D: Hairy-cell leukaemia and prolymphocytic leukaemia. *Clin Haematol* 6:245, 1977
190. Bennett C, Vardiman J, Golomb H: Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. *Am J Med* 80:891,1986

191. Farcet JP, Weschsler J, Wirquin V, et al: Vasculitis in hairy-cell leukemia. *Arch Intern Med* 147:660,1987
192. Gómez-Almaguer D, Herrera-Garza JL, Garcia-Guajardo BM, et al: Vasculitis in hairy-cell leukemia: rapid response to interferon alpha. *Am J Hematol* 30:261, 1989
193. Saven A, Piro LD: Treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 79:1111, 1992
194. Winkler CF, Sausville EA, Ihde DC, et al: Combined modality treatment of cutaneous T cell lymphoma: results of a 6-year follow-up. *J Clin Oncol* 4:1094, 1986
195. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, et al: Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Ann Intern Med* 109:372, 1988
196. Whittaker SJ, Smith NP, Russell Jones R, et al: Analysis of [beta], [gamma], and [delta] T-cell receptor genes in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Cancer* 6B:1572, 1991
197. Neely SM: Adult T-cell leukemia-lymphoma. *West J Med* 150:557, 1989
198. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al: Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol* 6:1088,1988
199. Brunning RD: T-prolymphocytic leukemia. *Blood* 78:3111, 1991
200. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al: Clinical and laboratory features of 78 cases of T -prolymphocytic leukemia. *Blood* 78:3269,1991 .
201. Dillman RO, Mick R, McIntyre OR: Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 7:433,1989
202. Loughran TP Jr: Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 82:1, 1993

203. Chan WC, Winton EF, Waldmann T A: Lymphocytosis of large granular lymphocytes. Arch Intern Med 146:1201,1986
204. Loughran TP Jr, Kadin ME, Starkebaum G, et al: Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. Ann Intern Med 102:169,1985
205. Levitt LJ, Reyes GR, Moonka DK, et al: Human T cell leukemia virus-I-associated T -suppressor cell inhibition of erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and chronic T[gamma]-lymphoproliferative disease. J Clin Invest 81:538,1988
206. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, et al: Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. Am J Med 75:741,1983
207. Trends in lymphoma diagnosis. Lancet 1:249,1989
208. Alexander M, Daniels JR: Chemotherapy of malignant histiocytosis in adults. Cancer 39:1011, 1977
209. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. NIH Conference. Steinberg ED,moderator. Ann Intern Med 108:575,1988
210. Siegert W, Agthe A, Griesser H, et al: Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T -cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regi- men. Ann Intern Med 117:364,1992
211. Champlin R, Gale RP: Acute lymphoblastic leukemia: recent advances in biology and therapy. Blood 73:265,1989
212. Kantarjian HM, Walters RS, Smith TL, et al: Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. Blood 72:1784,1988
213. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al: Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 71:123, 1988

214. Fenaux P, Lai JL, Miaux O, et al: Burkitt cell acute leukaemia (L₃ ALL) in adults: a report of 18 cases. Br J Haematol 71:371, 1989
215. Gaynor J, Chapman D, Uittle C, et al: A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. J Clin Oncol 6:1014, 1988
216. Acute lymphoblastic leukemia-progress in children, less in adults (editorial). N Engl J Med 329:1343,1993
217. The challenge of acute lymphoblastic leukaemia in adults (annotation). Br J Haematol 85:641, 1993
218. Proctor SJ, Hamilton PJ, Taylor P, et al: A comparative study of combination chemotherapy versus marrow transplant in first remission in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 69:35,1988
219. Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit ME, et al: Comparison of autologous and .allogeneic bone marrow transplantation for treatment of highrisk refractory acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 317:461,1987
220. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit W, et al: Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic or ndifferentiated leukemia. J Clin Oncol 6:588, 1988

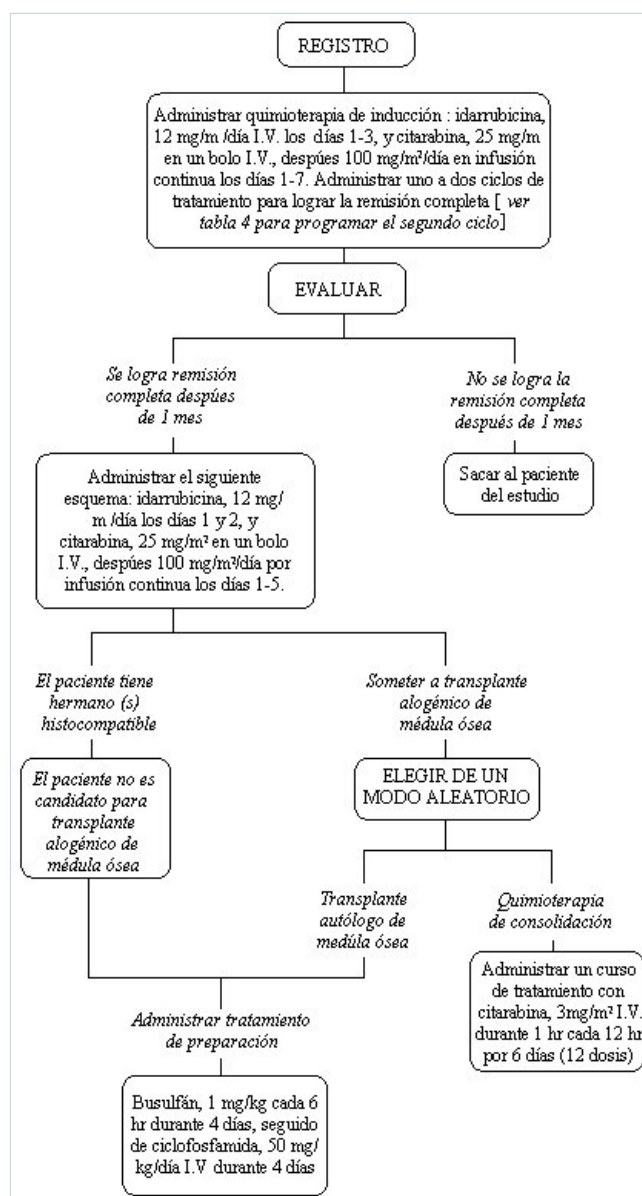


Figura 1 Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda. Se muestra el protocolo de tratamiento en un estudio aleatorio de pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

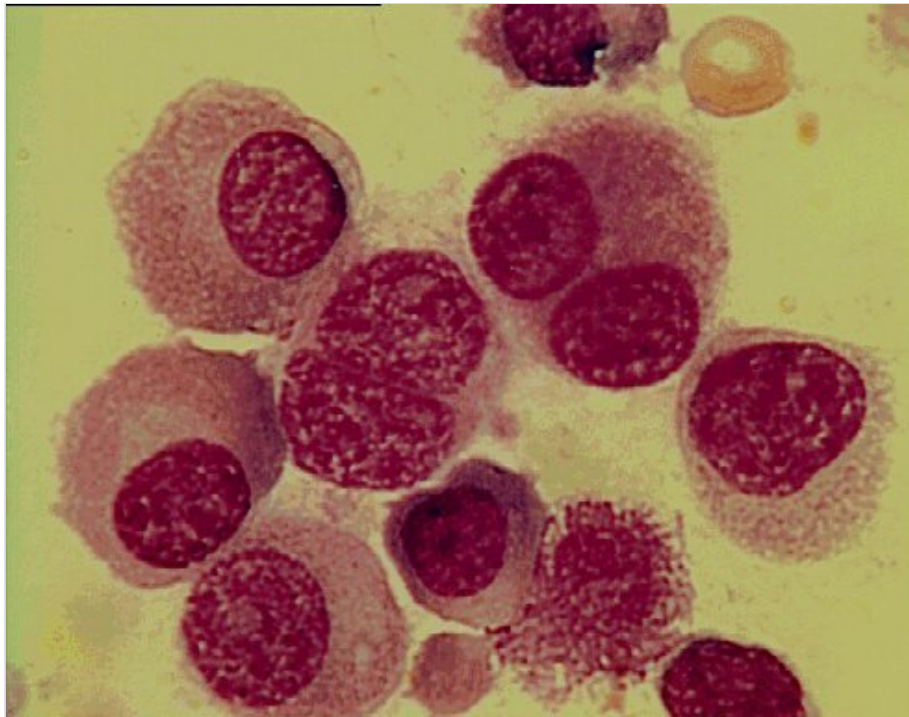


Figura 2 Megacariocitos displásicos En este frotis de un aspirado de médula ósea pueden observarse megacariocitos displásicos, bilobulados y enanos, relacionados con los síndromes mielodisplásicos.

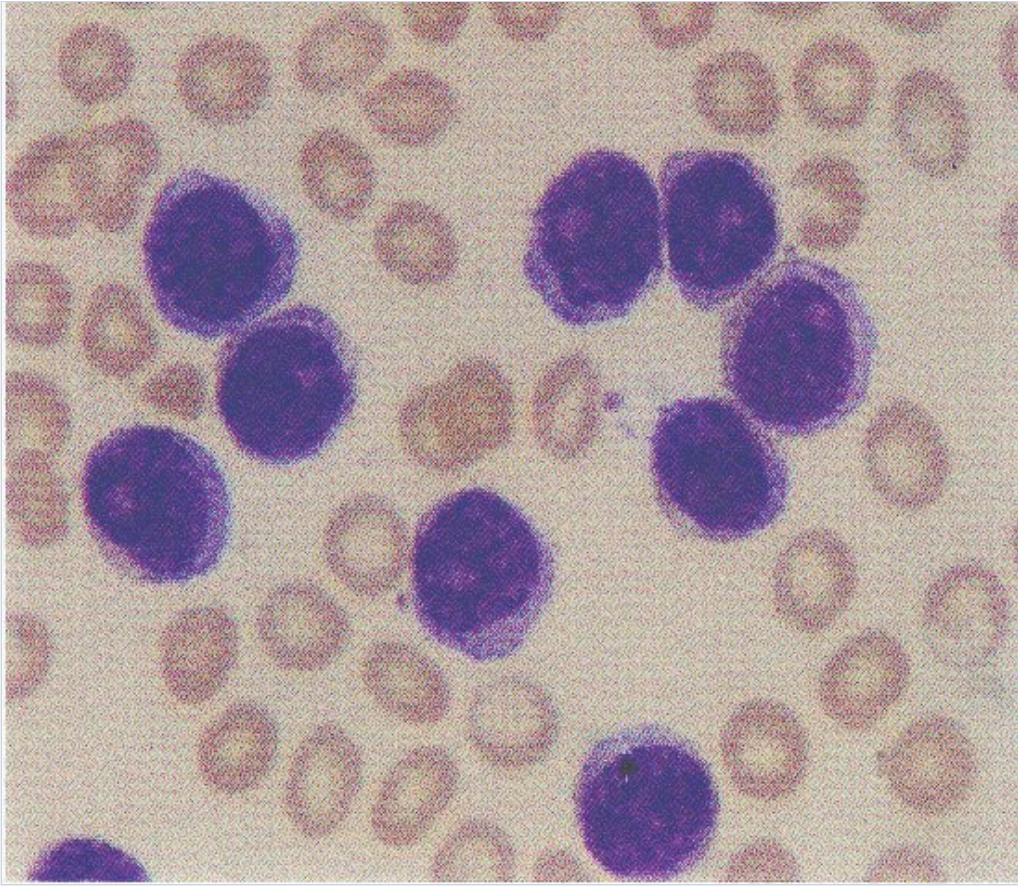


Figura 3a Leucemia prolinfocítica Estos linfocitos, que corresponde a un paciente con leucemia prolinfocítica (a y b), son mayores que los que se observan en pacientes con leucemia linfocítica crónica, contienen más citoplasma y en ocasiones presentan núcleos visibles con facilidad.

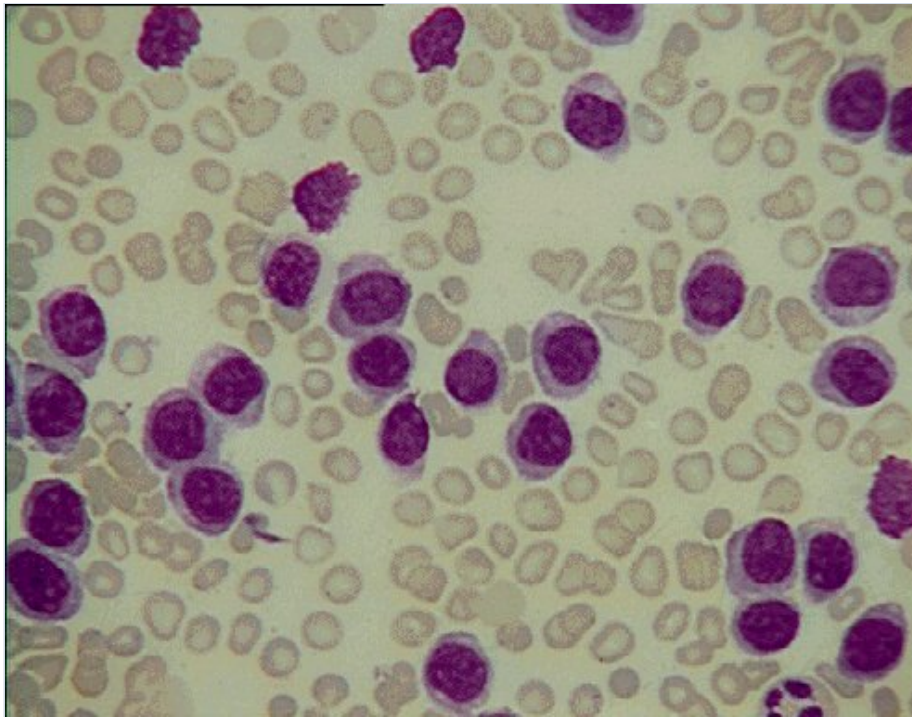


Figura 3b Leucemia prolinfocítica Estos linfocitos, que corresponde a un paciente con leucemia prolinfocítica (a y b), son mayores que los que se observan en pacientes con leucemia linfocítica crónica, contienen más citoplasma y en ocasiones presentan núcleos visibles con facilidad.

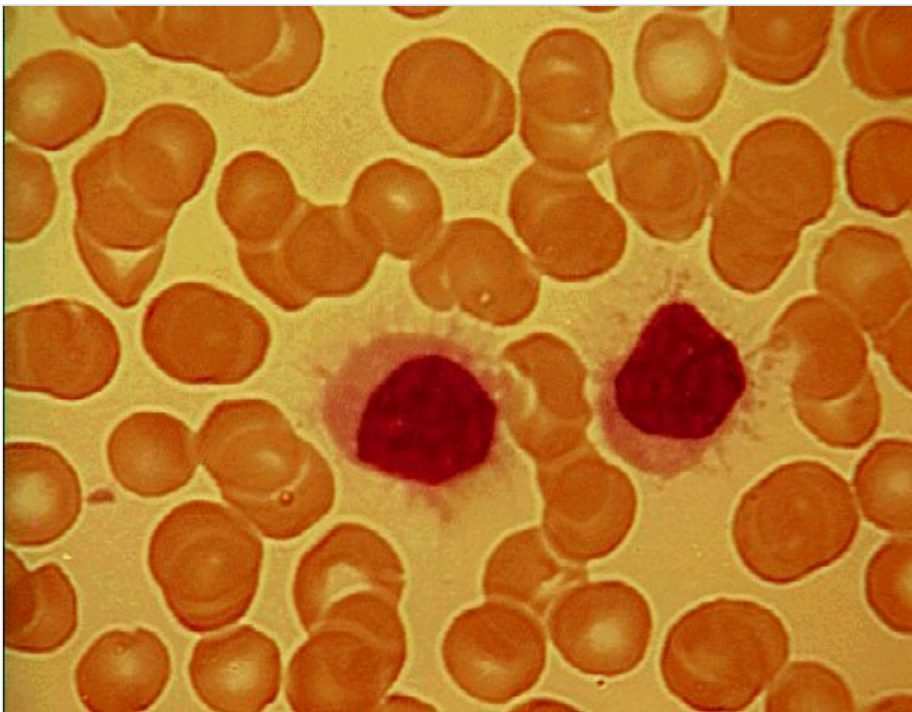


Figura 4 Leucemia de células peludas En este frotis de sangre periférica tomado de un paciente con leucemia de células peludas pueden identificarse las proyecciones filamentosas que le dan el nombre a la enfermedad.

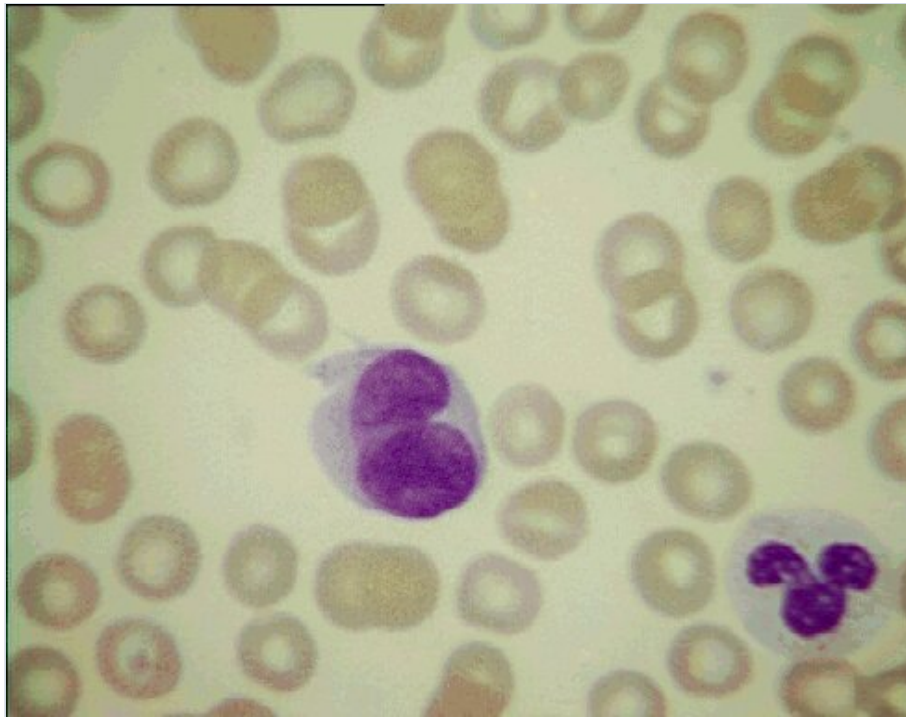


Figura 5a Células de Sézary Las células de Sézary, células linfoides encontradas en la sangre periférica de pacientes con el síndrome del mismo nombre, pueden presentar núcleos globoides (a) o cerebriformes (b).



Figura 5b Células de Sézary Las células de Sézary, células linfoides encontradas en la sangre periférica de pacientes con el síndrome del mismo nombre, pueden presentar núcleos globoides (a) o cerebriformes (b).



Figura 6 Linfocito granular grande Pueden identificarse gránulos azurofílicos en un linfocito granular grande (LGG) en la sangre periférica de un paciente con linfocitosis a expensas de LGG.

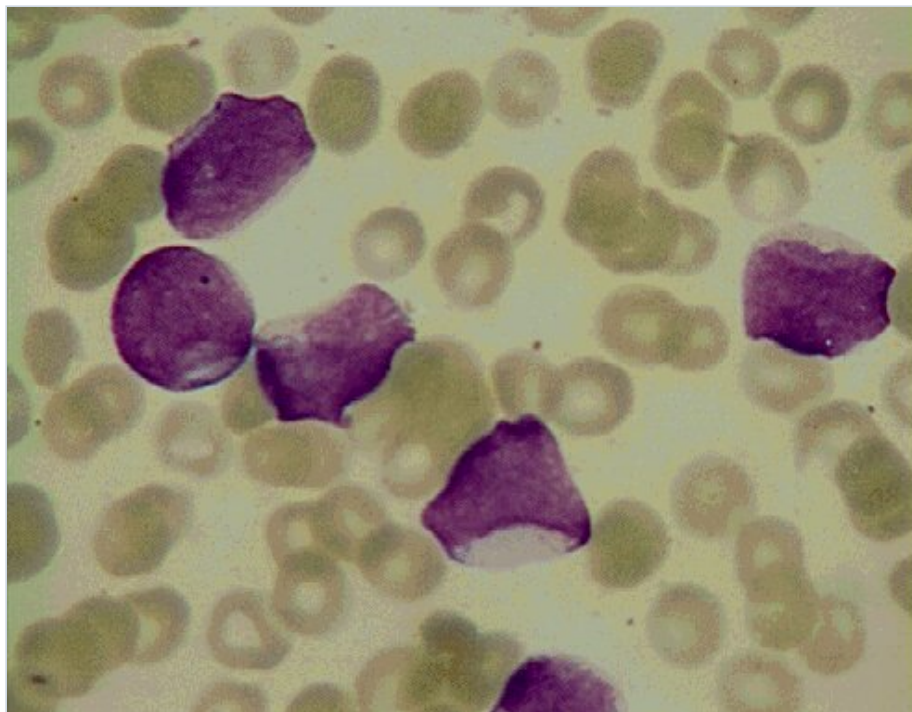


Figura 7 Linfoblastos En este frotis de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T pueden identificarse linfoblastos.

X TRANSFUSION SANGUINEA

DR. STANLEY L. SCHRIER

DR. W. HALLOWELL CHURCHILL

Consideraciones generales

El interés sobre el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la hepatitis ha dado lugar a cambios drásticos en la práctica de las transfusiones. Se ha establecido las indicaciones para el uso de los eritrocitos y las unidades de plasma en las transfusiones.^{1,2} Existe un fuerte movimiento a favor de las llamadas transfusiones de mínima exposición. Este método destaca el uso de formas de transfusiones autólogas o de donadores únicos para proporcionar todos los componentes necesarios a un solo paciente.^{3,4} El objetivo de este método es reducir la posibilidad de transfusión de infecciones y de reacciones inmunológicas. En los bancos de sangre, los donadores voluntarios son interrogados más explícitamente respecto a las actividades que tienen un riesgo elevado de exposición al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); cuando tales actividades se identifiquen, la donación debe ser retrasada.⁵ La sangre recogida se somete a pruebas de escrutinio específicas para la hepatitis B y el VIH. La prueba para la detección de virus linfotrópico de las células T humanas tipo 1 (HTLV-1) se está llevando a cabo en muchos bancos de sangre y se están desarrollando pruebas con mayor sensibilidad para el VIH. Se ha identificado el virus que produce la mayoría de casos de hepatitis no-A no-B, denominado virus de la hepatitis C (VHC). En mayo de 1990, la FDA de los EUA aprobó el uso de una prueba específica para detección de VHC en sangre, y su uso reducirá notablemente la incidencia de la hepatitis postrasfusional.

Tipificación y pruebas cruzadas

TIPIFICACION

El tipificar y realizar pruebas cruzadas de una muestra de sangre supone la determinación de los antígenos que aparecen en los eritrocitos del paciente y de los anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios que están presentes en su suero. Después de separar los eritrocitos del suero y de suspenderlos en solución salina, se tipifica la sangre del paciente para los antígenos eritrocitarios del sistema ABO y para una especificidad del sistema Rh, el fenotipo D.

El sistema ABO es único, ya que el suero del sujeto tiene anticuerpos naturales (o sea, no estimulados por la exposición a eritrocitos extraños) contra los antígenos ABO eritrocitarios que no están presentes en sus propios eritrocitos. Los eritrocitos en suspensión salina se tipifican añadiéndoles antisueros específicos conocidos, en condiciones que producen una aglutinación identificable [*ver tabla 1*]. Como es tan importante la tipificación correcta de los grupos ABO, ésta se confirma normalmente mediante una tipificación inversa del suero del sujeto contra eritrocitos A y B conocidos.

Tabla 1 Tipificación ABO			
Grupo sanguíneo	Eritrocitos más suero Anti-A	Eritrocitos más suero anti-B	Anticuerpos en el suero del paciente
A	+	o	anticuerpos anti-B
B	o	+	anticuerpos anti-A
AB	+	+	no hay anticuerpos
O	o	o	anticuerpos anti-A y anti-B

+ = aglutinación 0= no aglutinación

La tipificación Rh₀ se realiza mediante aglutinación con suero anti-Rh₀. En contraste con el sistema ABO, los pacientes con eritrocitos Rh₀-negativos no tendrán anticuerpos anti-Rh₀ en el suero a menos que hayan sido previamente inmunizados por exposición a sangre que contenga el antígeno, como en una transfusión o por transferencia fetomaterna durante el embarazo (en especial durante el parto).

PRUEBAS CRUZADAS PARA TRANSFUSIONES DE ERITROCITOS

Las pruebas cruzadas estimulan in vitro la respuesta de un receptor a la transfusión de eritrocitos de un tipo específico más un poco de plasma del donante. Las pruebas cruzadas son costosas y, como la sangre que se separa para un receptor específico no está disponible para otros usos, puede causar problemas en el inventario del banco de sangre y hacer que las unidades caduquen. Las pruebas cruzadas mayores se llevan a cabo sólo en casos específicos y las menores actualmente son obsoletas. Sin embargo, el conocimiento de estas dos pruebas ayuda a entender la evolución en la práctica actual de las transfusiones.

Reacción cruzada mayor

La reacción cruzada mayor es la parte principal en la realización de las pruebas cruzadas. En esta prueba se incuban los eritrocitos del donante potencial con el suero del receptor. Se demuestran fácilmente las aglutininas, aunque algunos anticuerpos, sobre todo los de la clase IgG, pueden cubrir los eritrocitos sin causar aglutinación. Para demostrar estos anticuerpos se requieren otras pruebas adicionales, incluyendo una prueba de Coombs indirecta. La incompatibilidad en la reacción cruzada mayor indica que existen anticuerpos contra los eritrocitos en el suero del receptor o, lo que es mucho menos probable, que los glóbulos rojos del donante potencial ya están cubiertos con anticuerpos IgG (esto es, que el donante tiene una forma latente de anemia hemolítica autoinmune) [ver tabla 2]. Cuando el receptor tiene anticuerpos contra los glóbulos rojos del donante, es indispensable identificar su especificidad. La identificación se lleva a cabo incubando el suero del receptor con series de eritrocitos de composición antigénica conocida. El patrón de reactividad del suero indica el antígeno o los antígenos contra los cuales se dirige el anticuerpo o los anticuerpos. Una vez conocida la especificidad del anticuerpo del suero receptor, se pueden tipificar las futuras unidades a transfundir en busca de esos antígenos y seleccionarlas para evitar las reacciones.

Tabla 2 Causas de incompatibilidad en las pruebas cruzadas

Tipo de incompatibilidad	Donante	Receptor
Prueba mayor	Los eritrocitos ya tienen IgG cubriéndolos, el donante tiene una anemia hemolítica autoinmune latente o puede estar tomando metildopa o cefalotina.*	El suero contiene anticuerpos contra los eritrocitos del donante o proteínas viscosas (generalmente de la clase IgM) que son capaces de producir la agregación de los eritrocitos.
Prueba menor	El suero tiene anticuerpos contra los eritrocitos del receptor o tiene altas concentraciones de proteínas viscosas	Los eritrocitos ya tienen IgG cubriéndolos; receptor o puede tener anemia hemolítica a autoinmune o puede estar tomando metildopa o cefalotina

* La mayor parte de los bancos de sangre no entregan unidades con prueba de Coombs positiva.

Reacción cruzada menor

En la reacción cruzada menor, considerada actualmente obsoleta, el suero del donante se incubaba con los eritrocitos del receptor. La mayor parte de los bancos de sangre simplemente incubaban el suero del donante con mezclas de glóbulos rojos escogidas de manera que estén representados la mayor parte de los antígenos comunes. Por lo general, el suero del donante que contenga anticuerpos no se usa en el banco de sangre.

Tipificación y selección

Aunque la práctica local varía, muchos bancos de sangre han sustituido el procedimiento denominado tipificación y selección por el de tipificación y pruebas cruzadas. En una variante de este procedimiento, los eritrocitos del paciente son tipificados e incubados en el suero del propio paciente y se realiza una prueba directa de Coombs. Posteriormente, el suero del receptor es seleccionado contra un panel de eritrocitos, elegidos cuidadosamente para detectar anticuerpos clínicamente importantes. Si el procedimiento de selección no demuestra anticuerpos detectables en el suero del paciente y la prueba directa de Coombs es negativa, el paciente es transfundido con sangre no cruzada de los tipos ABO y Rh adecuados. Si los procedimientos de selección aplicados demuestran la presencia de anticuerpos o si la prueba de Coombs directa es positiva, se realizan pruebas mayores estandarizadas con las unidades de donadores tipo específicas.

Problemas de compatibilidad

El mejor producto de transfusión es la sangre del propio paciente porque su uso reduce el problema de infecciones y evita la incompatibilidad inmunológica. Existen varias formas de transfusión autóloga (ver

adelante). Cuando no puede realizarse una transfusión autóloga y el paciente debe ser transfundido con sangre de otro donante, hay dos circunstancias que pueden dar lugar a serios problemas. La primera corresponde a pacientes que han sido transfundidos en múltiples ocasiones y pueden tener anticuerpos contra varios antígenos eritrocitarios en su suero. La combinación de anticuerpos en el suero del paciente puede hacer difícil determinar con certeza sus especificidades individuales. Además, aunque cualquiera de estos anticuerpos podrían evitarse seleccionando los donantes idóneos, generalmente es difícil encontrar un donante que carezca de todos los antígenos.

El segundo problema se refiere a los pacientes que carecen de un antígeno público pero que pueden haber sido inmunizados contra un antígeno presente en la mayor parte de la población como resultado de una transfusión previa. En dichos casos puede ser productiva la búsqueda de un donante adecuado entre los miembros de la familia o en los archivos de donantes.

Si no puede encontrarse sangre compatible mediante las pruebas in vitro, si el comportamiento clínico de los anticuerpos en el suero de los pacientes no está bien descrito, o si la transfusión es clínicamente indispensable, vale la pena seleccionar una unidad con pruebas cruzadas in vitro incompatible y realizar una prueba cruzada in vivo. Dichas pruebas cruzadas tienen éxito en cerca del 90 por ciento de los casos. En este procedimiento se determina la supervivencia a una hora de cantidades pequeñas de eritrocitos del posible donante marcados con Cr⁵¹ que son transfundidos al paciente. Si más del 90 por ciento de los eritrocitos del donante sobreviven por una hora, es lógico suponer que no serán hemolizados con la velocidad suficiente como para causar las graves consecuencias de una reacción hemolítica y el paciente se beneficiará temporalmente del aumento en la capacidad del transporte de oxígeno.⁶

Principios del tratamiento con productos sanguíneos

Hace algunos años, situaciones clínicas tan distintas como una hemorragia aguda, una anemia aplásica, una hemorragia trombocitopénica o una hemorragia hemofílica, se trataban por medio de la administración de varias unidades de sangre total, lo que era en general un tratamiento inadecuado. Actualmente, los adelantos tecnológicos permiten la recolección y administración selectiva de productos sanguíneos específicos. Este tratamiento tiene varias ventajas: se administra al paciente específicamente lo que necesita, las fracciones separadas se almacenan en condiciones óptimas de forma que sean biológicamente activas en el momento de la transfusión, y se evita la sobrecarga circulatoria y la transfusión innecesaria de antígenos o anticuerpos extraños. La sangre *fresca* total ya no es el tratamiento de elección en ninguna circunstancia.⁷

La sangre donada en un banco de sangre se estudia en busca de sífilis, antígeno de la hepatitis B y anticuerpos contra el VIH. Otras pruebas de escrutinio para detectar directamente en sangre el VIH están en etapa preliminar. El virus de la hepatitis no-A no-B es la principal causa de hepatitis postransfusional. Hasta hace poco tiempo la sangre donada sólo podía ser estudiada indirectamente para detectar la presencia de hepatitis no-A no-B mediante la determinación de los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT, antes TGP) y las pruebas de escrutinio para el antígeno central del virus de hepatitis B. Sin embargo, actualmente las pruebas de detección del virus deben ser ampliadas por la identificación del virus C de la hepatitis como la causa principal de la hepatitis no-A no-B.⁸ El material genético del virus de la hepatitis C ha sido parcialmente clonado y el virus ha sido caracterizado, aunque de forma incompleta, como un virus parecido a los togavirus.⁸ En mayo de 1990 se desarrolló y aprobó por la FDA una prueba inmunológica para la detección del VHC para su uso en el escrutinio

de productos sanguíneos.⁹ En muchos bancos de sangre se hacen las pruebas de detección de anticuerpos contra el HTLV-1, que produce la leucemia de células T en adultos y la paresia espástica tropical.^{10,11} Si las pruebas para estos agentes son negativas, la sangre se fracciona en algunos o todos los siguientes componentes [*ver tabla 3*]:

Tabla 3 Productos sanguíneos disponibles en el banco de sangre

Productos que contienen eritrocitos

- Sangre total: una unidad equivalente a 450 ± 45 ml, incluyendo los anticoagulantes.
- Concentrado de eritrocitos: método antiguo de preparación: una unidad equivalente a 300 ml, el hematocrito es de 70 (centrifugado "suave") o 90 (centrifugado "fuerte"); método de preparación por almacenamiento prolongado*: una unidad equivale a 350 ml, el hematocrito es de alrededor de 55.
- Eritrocitos pobres en leucocitos: una unidad equivale a 300 ml, hematocrito de 70.
- Eritrocitos congelados+: una unidad equivale a 250 ml, hematocrito de 70.
- Eritrocitos lavados: una unidad equivale a 300 ml suspendidos en solución salina, hematocrito de 70.

Productos que contienen plaquetas

- Concentrados plaquetarios: una unidad equivale a 50 ml, 5×10^{10} plaquetas; la plaquetoféresis de un solo donante produce concentrados plaquetarios equivalentes a 4-6 paquetes.
- Plaquetas lavadas: una unidad, en solución de lavado, equivale a 10 ml.
- Sangre total: las plaquetas sobreviven poco en sangre almacenada en solución de ácido-citrato-dextrosa a 4°C.

Productos que contienen procoagulantes

- Crioprecipitado: 10 ml contienen 80-145 unidades de Factor VIII y 250 mg de fibrinógeno.

• Plasma fresco congelado (PFC): 220-250 ml contienen todos los procoagulantes, bien conservados; contienen fibrinógeno a una concentración de alrededor de 3-4 mg/ml y todos los demás procoagulantes a una concentración de 1 U/ml.

• Plasma de un solo donante (PSD).

• Preparaciones liofilizadas u otras purificadas de Factor VIII: se usan en el tratamiento de la hemofilia.

• Sangre total: los procoagulantes en la sangre total almacenada se descomponen a su velocidad natural; por lo tanto, queda poco Factor VIII o Factor V después de algunos días de almacenamiento normal.

• Concentrados de complejo de protrombina (Proplex: el material liofilizado en general contiene 500 unidades de los Factores IX, II, VII y X, pero hay variaciones de lote a lote, de manera que se tiene que revisar la etiqueta; estos materiales a menudo están contaminados con el virus de la hepatitis B. Como el proceso de purificación activa el Factor IX a Factor IXa y puede activar el Factor VII a Factor VIIa,^{34, 67} la administración de Prolex se asocian con un peligro real de tromboembolia.

Productos que contienen leucocitos

- Granulocitos: se obtienen cerca de 10^{10} neutrófilos realizando leucoféresis de un solo donante.

Expansores del volumen plasmático

- Cristaloides.
- Solución de albúmina al 5%: 250 ml.
- Albúmina pobre en sal al 25%: 50 ml.
- Dextrán-70 (PM 70,000, al 6%) o dextrán-40 (PM 40,000, al 10%).

Inmunoglobulinas humanas

Inmunoglobulinas séricas.

Inmunoglobulinas contra la hepatitis B.

Inmunoglobulinas anti-Rh.

Inmunoglobulina intravenosa.

* Preparado a partir de sangre total que se recoge en una solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPD-A); enseguida se retira el plasma y se añade un aditivo de solución salina-adenina-manitol-

glucosa que se agrega a los eritrocitos desde una bolsa satélite estéril.

+ El uso de eritrocitos congelados ha disminuido mucho porque esta preparación es cara y no disminuye el riesgo de hepatitis y porque ahora se pueden almacenar los eritrocitos hasta 49 días usando los medios líquidos de almacenamiento actuales. En este momento los eritrocitos congelados se usan principalmente para contar con grupos sanguíneos raros.⁶⁶

1. Una unidad de concentrado de eritrocitos con un volumen de 300 ml y un hematocrito de 70 ó 90. Una unidad de concentrado de eritrocitos obtenida por los sistemas de almacenamiento prolongado más recientes tiene un volumen de 350 ml y un hematocrito de cerca de 55. La unidad puede conservarse en solución salina-adenina-manitol-glucosa o en una solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPD-A) a 4°C durante más de seis semanas (42 días).
2. Una unidad de plaquetas, conteniendo 5×10^{10} plaquetas en un volumen de 50 ml. Esta unidad se puede conservar a temperatura ambiente hasta siete días, aunque la mayor parte de los servicios de transfusión prefieren usar las plaquetas antes de cinco días.
3. Una unidad de crioprecipitado, conteniendo 145 unidades de Factor VIII y cerca de 250 mg de fibrinógeno en un volumen de aproximadamente 10 ml.¹² (Un banco de sangre de alta calidad publicó estas cifras sobre la composición de crioprecipitado, pero la experiencia del autor es que una unidad de crioprecipitado generalmente contiene sólo de 80 a 120 unidades de Factor VIII). El crioprecipitado se almacena congelado y dura por lo menos un año.
4. Una unidad de plasma (cerca de 250 ml) a la que se han quitado las plaquetas. Este producto contiene todos los procoagulantes, albúmina, sal y anticuerpos que estaban presentes en el plasma inicial. Se puede almacenar congelado o refrigerado o procesar aún más para obtener las globulinas, albúmina y concentrados de los Factores VIII, IX, II, VII y X.
5. Una unidad de plasma fresco congelado (PFC), que es separada, congelada y almacenada a -18°C dentro de las 18 horas posteriores a su recolección. Otro producto, el plasma de un solo donante (PSD), puede ser separado de la sangre total en cualquier momento hasta cinco días después de la fecha de la caducidad de la unidad original de eritrocitos. El PSD es similar al PFC, excepto en que los niveles de los Factores V y VIII son inferiores porque estos factores no soportan el almacenamiento en refrigeración líquida. Los niveles de fibrinógeno estarán agotados si el crioprecipitado ya se ha separado de la unidad.¹³

Además, pueden obtenerse múltiples unidades tanto de plaquetas como de granulocitos de un solo donante en dos a cuatro horas usando un separador de células mecánico. El separador retira sólo el componente específico deseado de la sangre del donante.

INDICADORES PARA LA TRANSFUSION Y SELECCION DE LOS PRODUCTOS HEMOTERAPICOS

Necesidad de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno

La anemia de Cooley y la anemia asociada con la uremia severa son ejemplos clásicos de entidades que requieren una mayor capacidad de transporte de oxígeno en forma de eritrocitos funcionantes. El componente de elección

en dichos casos es el concentrado de eritrocitos. El uso de esta preparación evita la sobrecarga de volumen y la administración innecesaria de plasma del donante que contiene anticuerpos y antígenos adicionales, al igual que concentraciones relativamente altas de potasio, amonio, citrato y ácidos. Una unidad de concentrado de eritrocitos eleva la concentración de hemoglobina del adulto alrededor de 1 g/dl. Algunos expertos recomiendan la administración profiláctica de la vacuna de la hepatitis B en los pacientes que requieren apoyo de transfusiones a largo plazo. La vacuna se administra en dosis de 20 µg I.M., tres veces durante un periodo de seis meses; la segunda dosis se aplica un mes después y la tercera seis meses después de la primera.⁷

Los pacientes que son transfundidos en múltiples ocasiones y desarrollan una o más reacciones febriles por transfusión probablemente están aloinmunizados a los antígenos HLA o antígenos celulares tipo-específicos de leucocitos o plaquetas. Tales reacciones antígeno-anticuerpo generalmente pueden evitarse con la transfusión de concentrados de eritrocitos que se han tratado para reducir el número de leucocitos. Las unidades pobres en leucocitos también pueden prepararse usando lavadores de sangre, por filtración en malla de nylon (la cual reduce sustancialmente el número de leucocitos), o por centrifugación inversa y remoción de la capa amarillenta. Las unidades pobres en leucocitos preparadas mediante filtración en malla de nylon no pueden almacenarse y deben usarse o desecharse dentro de las primeras 24 horas. Se han desarrollado dos nuevos filtros que aumentan notablemente la capacidad de obtener productos con pocos leucocitos y de este modo evitar las reacciones febriles secundarias a las transfusiones. El filtro Pall RC-100 separa los leucocitos de los concentrados de eritrocitos y el filtro Pall PL-100 separa los leucocitos de los concentrados plaquetarios.

En ocasiones, los pacientes con transfusiones múltiples desarrollarán anticuerpos contra las inmunoglobulinas del donante. Este problema puede evitarse lavando los eritrocitos con objeto de eliminar las inmunoglobulinas del donante. Si el receptor tiene necesidad crónica de transfusiones de eritrocitos y requiere un trasplante de médula ósea, debe evitarse la transfusión sanguínea de un donante potencial del órgano. El uso de las unidades con pocos leucocitos está justificado casi desde el comienzo del tratamiento en estos pacientes para prevenir la aloinmunización; sin embargo, esta propuesta no se ha sometido a estudios clínicos rigurosos.

Los pacientes que necesitan transfusiones continuas de eritrocitos, como en la β -talasemia mayor, al final llegan a sufrir una sobrecarga de hierro. La desferroxamina, agente quelante del hierro, se utiliza para tratar las consecuencias de la hemocromatosis.

Reposición de las pérdidas agudas de sangre

El paciente que ha perdido más del 20 por ciento del volumen sanguíneo total requiere eritrocitos, soluciones coloides (expansores del plasma) que permanecerán en el lecho vascular, y cristaloides para reponer las soluciones cristaloides transferidas desde los espacios intracelulares hacia los extracelulares vasculares. Las etapas iniciales en el tratamiento de estos pacientes incluyen la colocación de dos catéteres intravenosos de gran calibre y el envío de sangre para tipificación y pruebas cruzadas; se administrarán de inmediato 1,000 ml de solución de albúmina al 5 por ciento y 1,000 ml de solución salina (ya sea solución normal o de Ringer). Algunos médicos sostienen que los cristaloides como la solución salina, que es barata, proporcionan un apoyo circulatorio equivalente al de los productos de albúmina, mas caros, siempre y cuando se administren en volúmenes de varios litros; son necesarias mayores cantidades de cristaloides porque sólo una cuarta parte permanece en el espacio intravascular.^{7,14}

Las soluciones glucosadas son dañinas para los eritrocitos, por lo que las transfusiones de glóbulos rojos no deben administrarse a través de los catéteres permeabilizados con dichas soluciones. Una vía de presión venosa central es útil en estas circunstancias, pero no debe perderse mucho tiempo en su colocación.

La tipificación puede hacerse en cinco minutos, por lo que la sangre específica puede transfundirse rápidamente en caso de urgencia. El tratamiento para el paciente que ha sufrido pérdida sanguínea muy rápida puede iniciarse con solución salina como se indicó anteriormente y con sangre total o eritrocitos específicos. Si por algún motivo no puede realizarse la tipificación o el tipo específico no está disponible, puede emplearse en su lugar glóbulos rojos O positivos o eritrocitos O negativos suspendidos en solución salina.⁷

El tratamiento subsecuente depende de la causa de la pérdida sanguínea y de la presencia o no de signos de inestabilidad vascular. El objetivo es mantener la presión sistólica cerca de 90 mmHg. Deben evitarse las soluciones de dextrán siempre que sea posible: el dextrán-70 (que permanece en el lecho vascular durante dos a tres días) interfiere con la función plaquetaria y produce aglutinación de eritrocitos alterando las pruebas cruzadas subsecuentes; el dextrán-40 no afecta la función plaquetaria, pero se filtra fuera del árbol vascular en aproximadamente 12 a 18 horas. La administración de albúmina al 5 por ciento o soluciones cristaloides junto con concentrado de eritrocitos debe ser suficiente para restituir el volumen plasmático y los eritrocitos perdidos (ver adelante). Probablemente sea innecesario añadir plasma fresco congelado o gluconato de calcio para mantener la eficacia hemostática.

La trombocitopenia dilucional, o lavado de plaquetas, ocurre después de haberser transfundido 15 a 18 unidades de productos sanguíneos. Por consiguiente, es necesario vigilar al paciente cuidadosamente para detectar heridas filtrantes o hemorragias en sábana después de la administración de 10 unidades, cantidad equivalente a un solo intercambio de volumen sanguíneo en un individuo de 70 kg. Si aparecen signos de tendencia hemorrágica generalizada debe determinarse el número de plaquetas, y si está por debajo de 100,000/mm³ es necesario administrar 10 unidades de plaquetas.¹⁵

Cuando se requiere una transfusión masiva, debe emplearse sangre más tibia; la sangre refrigerada puede disminuir la temperatura corporal e interferir rápidamente con el mecanismo de la coagulación, que es muy sensible a pequeños cambios en la temperatura. Durante el estado de choque incipiente, debe mantenerse la función renal mediante la administración intravenosa de 20 mg de furosemide.

Transfusión autóloga

Debido a que las transfusiones homólogas presentan el riesgo de aloinmunización, reacciones postransfusionales y transmisión de infecciones, en particular infecciones por VIH, se ha despertado un gran interés por el uso de diversas formas de transfusiones autólogas.¹⁶ Varios cambios han permitido que se facilite el uso de una forma de transfusión autóloga, como es la sangre prealmacenada para los pacientes sometidos a cirugía electiva.¹⁷ Un cambio es la mejora de los medios líquidos de almacenamiento, que permiten conservar los concentrados de eritrocitos durante más de 42 días. Otro cambio es la reevaluación de la transfusión en cirugía de una forma práctica (la llamada regla del 10-30), es decir, las cifras de hemoglobina y hematocrito del paciente deben ser 10 ml/dl y 30 por ciento, respectivamente, durante las determinaciones previas a la cirugía.¹⁸ Al parecer, en muchos casos los niveles de hemoglobina de 8 g/dl o el hematocrito de 24 por ciento son adecuados.¹⁹ En estas condiciones, puede extraerse una unidad de sangre total (400 a 500 ml) del paciente cada cuatro días.²⁰ El

paciente debe recibir hierro complementario por vía oral y la última unidad de sangre debe obtenerse 72 horas antes de la cirugía. La edad avanzada no es por sí misma una contraindicación para las transfusiones autólogas, debido a que los pacientes entre 80 y 90 años de edad pueden predepositar sangre con seguridad.^{21,22} En principio, pueden almacenarse hasta ocho unidades de sangre, pero la práctica habitual es obtener sólo cuatro unidades en el periodo preoperatorio inmediato. En un estudio se encontró que el 46 por ciento de los pacientes sometidos a cirugía se trataron eficazmente mediante las unidades autólogas prealmacenadas.²³ Se supone que la cantidad disponible de sangre prealmacenada aumentará mediante la administración de eritropoyetina recombinante, que estimula la producción adicional de eritrocitos.

El uso de por lo menos otras dos formas de transfusiones autólogas se está convirtiendo en una práctica sistemática. La recuperación de la sangre en el periodo transoperatorio y posoperatorio se ha vuelto una práctica habitual gracias a la disponibilidad de aparatos de filtración y centrifugación que recogen la sangre perdida durante la cirugía o el traumatismo, eliminando las partículas y los productos activados de la cascada de la coagulación y devolviendo los eritrocitos a la circulación.²⁴ En la técnica denominada de hemodilución, o hemodilución isovolémica, se obtienen una o dos unidades de sangre del paciente al comienzo de la cirugía y el volumen es remplazado de inmediato. La sangre obtenida se conserva en el quirófano y si es necesario se utiliza durante la operación. Algunos cirujanos consideran que dicha técnica de hemodilución mejora la perfusión y disminuye la incidencia de trombosis venosa profunda durante el periodo posoperatorio, pero no hay datos oficiales que apoyen esta hipótesis.

En la donación de sangre dirigida, el paciente identifica y designa a familiares o amigos como donantes de sangre tipo específica apropiada. Esta práctica, que continúa siendo tema de controversia, se basa en la premisa de que estos individuos probablemente estén menos infectados con el virus de la hepatitis o el VIH que los donantes voluntarios. Este procedimiento es más caro y no hay datos de que la sangre de estos donantes sea, de hecho, más segura que la sangre de los donantes voluntarios.

Expansión del volumen plasmático Las soluciones de albúmina son útiles para expandir el volumen plasmático (solución al 5 por ciento) y para aumentar la presión oncótica del plasma (solución al 25 por ciento). Ambas soluciones de albúmina contienen 130 a 160 mEq/L de sodio y menos de 2 mEq/L de potasio. Las soluciones son tratadas con estabilizadores y calentadas a 60°C para destruir el virus de la hepatitis. Las soluciones cristaloides se pueden emplear para expandir el volumen plasmático, pero es necesario administrar tres veces más de solución para producir la misma expansión de volumen que con solución de albúmina al 5 por ciento. Las ventajas relativas del uso de cristaloides en lugar de coloides como expansores de volumen son objeto de discusión. En un estudio en pacientes de edad avanzada (edad promedio de 61 años), el tratamiento con cristaloides para la hipovolemia produjo una incidencia de edema pulmonar del 70 por ciento, mientras que el tratamiento a base de coloides originó esta complicación sólo en el 25 por ciento de los pacientes.²⁵ Otro estudio aleatorio demostró que cuando se administraban las cantidades adecuadas de cristaloides, no ocurre edema pulmonar.²⁶ Por lo tanto, parece seguro confiar en los cristaloides para mantener la hemodinámica circulatoria.

El plasma fresco congelado es caro y puede contener partículas virales infecciosas y anticuerpos contra los eritrocitos del paciente; por ello, no debe usarse como expansor del volumen.^{27,28}

Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios

Actualmente se prefiere el uso de plaquetoféresis de un solo donante y no de donantes aleatorios, para las transfusiones homólogas de plaquetas. Aunque este procedimiento es más caro, sustituye un donante por cuatro a ocho donantes y, al menos en teoría, reduce el riesgo de transmisión de infecciones y la inducción de reacciones inmunológicas. La féresis llevada a cabo en un solo donante sano puede proveer el equivalente a cuatro o seis paquetes o unidades de plaquetas. Debido a que las plaquetas son portadoras del antígeno ABO, es preferible usar plaquetas ABO compatibles.²⁹

Las plaquetas pueden administrarse de manera profiláctica cuando el recuento plaquetario es inferior a $20,000/\text{mm}^3$, como ocurre durante la inducción de la leucemia mieloide aguda, pero es necesario reservar su aplicación para los episodios hemorrágicos importantes (i.e., más graves que el sangrado de piel y mucosas).³⁰ La administración diaria o en días alternos de cuatro a seis unidades de plaquetas, cada uno capaz de aumentar el recuento de plaquetas en cerca de $10,000/\text{mm}^3/\text{m}^2$ de superficie corporal, por lo general es eficaz durante una o dos semanas. Después de este tiempo, el número de plaquetas deja de subir y pueden aparecer signos de hemorragia trombocitopénica. Es indispensable realizar el recuento plaquetario una hora y 24 horas después de la infusión de plaquetas para ver si se presenta el aumento esperado. Cuando no ocurre este aumento ni existe fiebre o esplenomegalia, es probable que el paciente esté aloinmunizado a las plaquetas de los donantes aleatorios. La recuperación de menos de $10,000$ plaquetas/ mm^3/m^2 de superficie corporal una hora después de la transfusión se correlaciona con el inicio de la aloinmunización.³¹ Es importante subrayar que las plaquetas se almacenan hasta por cinco días y que al final del quinto día de conservación es probable que la vida media de las plaquetas esté reducida. Por lo tanto, si se administran plaquetas de cuatro a cinco días de antigüedad, la recuperación postransfusional puede ser baja debido a que están al final del tiempo de duración de su vida funcional y su vida media no es normal. Existen algunos datos acerca de que el uso de filtros para eliminar los leucocitos de los concentrados de plaquetas retrasa el inicio de la aloinmunización.³² Si todavía se requieren las infusiones de plaquetas, se dispone de dos procedimientos:

1. Utilizar como fuente de plaquetas a familiares que no sean donantes potenciales de transplante. Las plaquetas de los hermanos generalmente son más compatibles que las de los padres o hijos.
2. Debe tipificarse el HLA del receptor y encontrar donantes con HLA compatible. La tipificación de HLA de un paciente que después va a necesitar cruce de plaquetas debe realizarse mientras tenga un recuento satisfactorio de leucocitos en sangre periférica.

Es discutible si debe continuarse la administración de plaquetas incompatibles en un paciente con hemorragia trombocitopénica que se ha aloinmunizado. Los pequeños incrementos en el número de plaquetas por debajo de niveles fácilmente medibles pueden apoyar a las células endoteliales y reducir la hemorragia. Sin embargo, la administración de plaquetas incompatibles rara vez llega a causar una caída notable en los recuentos granulocítico y plaquetario del propio paciente, manifestación de la llamada reacción de espectador inocente.³⁰

Los pacientes con trastornos de la función plaquetaria normalmente pueden tratarse mediante la transfusión de cuatro a seis unidades de plaquetas para elevar el número de plaquetas con función normal hasta alrededor de $30,000$ a $40,000/\text{mm}^3$.

Trastornos hemorrágicos que requieren procoagulantes

El plasma fresco congelado contiene fibrinógeno en una concentración de 3 a 4 mg/ml y todos los demás procoagulantes en una concentración de 1 U/ml [ver tabla 3]. El PFC también es una fuente útil de antitrombina III para los pacientes que tienen deficiencia hereditaria de inhibidor o para aquéllos que tienen una disminución aguda y requieren heparinización.³³ Se dispone de concentrados de antitrombina III purificada para su uso clínico. Es posible calcular la cantidad adecuada para remplazar el procoagulante Factor VIII, pero estos cálculos deben modificarse para otros procoagulantes. El factor VIII-circulante unido al Factor de von Willebrand (FvW) es un multímero macromolecular que, como el fibrinógeno, está confinado sobre todo al lecho vascular. Sin embargo, las proteínas del complejo de la protrombina están distribuidas en el espacio de la albúmina; esto es, sólo el 40 por ciento de las proteínas administradas permanecen en el lecho vascular y el 60 por ciento se dirigen hacia el espacio extracelular. Por lo tanto, para procoagulantes como el complejo de protrombina, se calcula el valor que se requiere multiplicándolo por 2.0 a 2.5.

El Proplex es un producto concentrado que contiene los Factores II, VII, IX y X. Por desgracia, el Proplex tiene varias desventajas: se relaciona con una elevada incidencia de hepatitis viral y como contiene procoagulantes activados su uso puede producir un síndrome de coagulación intravascular diseminada o trombosis venosa.³⁴ El Proplex o productos similares deben usarse sólo después de consultar con el director del banco de sangre o un hematólogo. Se ha retirado el fibrinógeno de la mayoría de los bancos de sangre porque casi siempre está contaminado con el antígeno de la hepatitis B y porque tanto el crioprecipitado como el plasma fresco congelado pueden suministrar cantidades adecuadas de fibrinógeno.

Los concentrados del Factor VIII producidos antes de 1985 estaban contaminados con el VIH y casi todos los hemofílicos graves que recibieron estos concentrados de forma profiláctica o por episodios frecuentes de hemorragias recurrentes se infectaron con el VIH. Desde entonces los esfuerzos se han dirigido a la producción de concentrados de Factor VIII libres de contaminación por el VIH, conservando su actividad biológica.^{35,36} Diversos procedimientos de calentamiento y tratamiento con detergentes combinados con la purificación por cromatografía de afinidad se han utilizado para obtener estos productos. Las preparaciones aprobadas para su uso en los Estados Unidos son sometidas a inactivación viral, pero aún no están disponibles estudios a largo plazo sobre su eficacia. Sin embargo, el costo es muy alto, el suministro es muy limitado y las preparaciones específicas no están generalmente disponibles. Se han clonado y expresado los agentes para los Factores VIII:C y IX, y las formas recombinantes de los Factores VIII:C y IX libres de contaminación viral estarán pronto disponibles.

Infección neutropénica en adultos

Es probable que el uso de granulocitos para apoyar a un paciente neutropénico durante la quimioterapia para tumores sólidos o durante la fase de inducción en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda sea útil cuando se limite a la siguiente situación específica: pacientes con un número de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ e infección bacteriana demostrada, que no mejora con la administración de agentes antibacterianos seleccionados correctamente y que tuvieran posibilidades razonables de una buena calidad de vida si sobrevivieran a la infección. Los granulocitos se obtienen por filtración, por gravedad o por separadores mecánicos de células. Una vez iniciada la transfusión, se deben administrar al menos 10^{10} granulocitos diarios durante por lo menos cinco días.

El uso profiláctico de granulocitos para evitar infecciones en pacientes sometidos a tratamiento de inducción para leucemia aguda y trasplante de médula ósea es muy caro y no se han establecido sus beneficios.^{37,38} Incluso el uso

terapéutico de los granulocitos debería considerarse cuidadosamente, teniendo en cuenta los riesgos de las transfusiones de granulocitos. Dichos peligros incluyen enfermedad de injerto contra huésped en receptores inmunosuprimidos (ver adelante), transmisión de infecciones por citomegalovirus (CMV), reacciones pulmonares debidas a reacción de leucoaglutininas e hipotensión aguda, que ocurre en el 10 por ciento de los receptores.^{39,40}

Necesidad de inmunoglobulinas

Varias preparaciones de globulina inmune humana están disponibles para transfusión. La globulina sérica inmune se administra por vía intramuscular para el tratamiento de enfermedades de inmunodeficiencia crónica, como profilaxis contra la hepatitis A y para la prevención o atenuación del sarampión. Para la profilaxis contra la hepatitis A, un viajero que no pasará más de tres meses en un área endémica debe recibir 0.02 ml/kg de globulina sérica inmune. La globulina inmune contra la hepatitis B se aplica como profilaxis posexposición contra la infección por virus de la hepatitis B. Se prepara a partir de plasma con títulos altos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag-HBs). La inmunoglobulina de anticuerpos anti Rh₀ (D) se usa en mujeres Rh-negativas que acaban de dar a luz, de someterse a aminocentesis o de abortar, y cuyas parejas se cree que son Rh positivas.

En la actualidad se dispone de varias preparaciones de inmunoglobulina humana adecuadas para su uso intravenoso en el tratamiento de estados de deficiencia crónica.⁴² La administración intravenosa de inmunoglobulina humana eleva rápidamente los niveles de IgG circulantes y quizá sea preferible a la vía intramuscular. La dosis intravenosa para dichos síndromes de deficiencia es de 0.2 g/kg/mes, pero puede elevarse a 0.3 g/kg/mes o se puede administrar con más frecuencia si es necesario.

Complicaciones asociadas con el uso de inmunoglobulina humana

Las preparaciones de inmunoglobulina humana para uso intravenoso suelen transmitir anticuerpos en cantidad suficiente para producir títulos positivos en pruebas que detectan anticuerpos contra VHC y VIH, según se ha demostrado por la seroconversión temporal y la falta de evidencia clínica de hepatitis o infección por VIH. La seroconversión es temporal y los productos autorizados por la FDA en los EUA no se han asociado con evidencia de infección clínica por VHC o VIH. Aunque no existen evidencias de infección por VIH asociada al uso de inmunoglobulina humana por vía intravenosa, datos recientes recolectados por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA sugieren que la inmunoglobulina humana ha sido causa de una epidemia reciente de hepatitis C.⁴³ Este reporte describe a 112 pacientes con evidencia de hepatitis C aguda que fueron expuestos a inmunoglobulina humana por vía intravenosa durante un periodo adecuado de tiempo antes de diagnosticar la infección. El 92 por ciento de estos pacientes no tuvo otros factores de riesgo para hepatitis C. En todos excepto uno de los 112 pacientes, la infección por hepatitis C se asoció con el uso de *Gammagard*. Las observaciones preliminares de una cohorte de pacientes expuestos a diversas preparaciones de inmunoglobulina humana intravenosa mostraron también asociación significativa con el *Gammagard*. Debido a estos nuevos hallazgos, los CDC recomiendan que se investigue la posibilidad de hepatitis C en los pacientes expuestos a *Gammagard* o a *Polygam* desde abril de 1993. Se incluyó el *Polygam* en la recomendación porque el proceso usado en su manufactura es semejante al del *Gammagard*. El *Polygam* pudo ser también el origen de la infección en uno de los 112 pacientes con evidencia de hepatitis C. Debido a las variaciones en el intervalo de seroconversión, se recomienda una prueba de seguimiento para los pacientes que tienen resultados negativos para los anticuerpos contra VHC pero que tienen química hepática anormal. (No se han implicado otras

preparaciones intravenosas o intramusculares de inmunoglobulina humana en la transmisión del VHC.) Como resultado de estos hallazgos, en mayo de 1994 se agregó al proceso de manufactura del *Gammagard* y del *Polygam* un tratamiento con un detergente virucida para eliminar el riesgo de hepatitis.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con inmunoglobulina humana (cefalea, náusea y fiebre) suelen responder al tratamiento sintomático y a la reducción en la velocidad de infusión. Son efectos adversos menos frecuentes y más severos la embolia cardíaca y cerebral, la reacción anafiláctica, la hemólisis por infusión de anticuerpos anti-A y anti-B, la insuficiencia renal aguda en pacientes con enfermedad renal previa y, en un caso, la insuficiencia renal aguda después de la administración de inmunoglobulina intravenosa. Esta última complicación se atribuyó a la nefrosis osmótica causada por las concentraciones altas de sucrosa en la preparación.⁴⁴ En un estudio se demostró que la meningitis aséptica era uno de los efectos colaterales serios más comunes, con una frecuencia de 11 por ciento (con intervalos de confianza del 95 por ciento, en cuatro de 23 pacientes). Los pacientes con antecedente de migraña tuvieron mayor incidencia de meningitis aséptica a las 24 horas de la administración de la inmunoglobulina humana y no respondieron a la reducción en la velocidad de la infusión. Los enfermos con meningitis aséptica secundaria a la infusión de gamaglobulina humana pueden requerir hospitalización para tratamiento sintomático. Si se requiere mayor tratamiento, el cambio de lote de la preparación puede evitar la meningitis aséptica.

Aféresis

Un equipo de aféresis puede retirar de la circulación compuestos solubles o elementos celulares que están contribuyendo a la fisiopatología de varios trastornos. Dichos elementos incluyen:

1. Blastos leucémicos de pacientes con leucostasis cerebral o pulmonar incipiente.
2. Plaquetas de pacientes con trombocitemia esencial y tromboembolia en los que puede ser benéfica una reducción aguda de plaquetas.
3. Los eritrocitos que han sido lesionados de forma irreversible como resultado de fenómenos oxidativos o de otro tipo. La eliminación de dichas células reduce el riesgo de hemólisis intravascular y los riesgos relacionados con la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia renal aguda.
4. Macroglobulinas IgM u otras proteínas plasmáticas que estén causando problemas de viscosidad.
5. Complejos antígeno-anticuerpo. En algunas enfermedades los complejos inmunes activan el complemento, produciendo lesiones vasculares, serosas y renales características. La plasmaféresis es eficaz para retirar los complejos inmunes en algunos pacientes con vasculitis. También pueden extraerse mediadores inflamatorios y resolverse bloqueos de células reticuloendoteliales sobrecargadas, lo que les permite reanudar la depuración de complejos patológicos de la circulación⁴⁶; las enfermedades en esta categoría incluyen a la glomerulonefritis rápidamente progresiva.⁴⁷
6. Anticuerpos patológicos como los que existen en el síndrome de Goodpasture, algunos casos de miastenia gravis y púrpura trombocitopénica idiopática.⁴⁸ También se pueden extraer los anticuerpos anti Rh₀ de la circulación de madres Rh negativas embarazadas y sensibilizadas para reducir al mínimo el riesgo de que nazcan

niños con eritroblastosis.

7. Anticoagulantes circulantes y proteínas de mieloma que están causando insuficiencia renal.

8. Tipos específicos de células recogidas de la sangre periférica; por ejemplo, células madre pluripotenciales que pueden recolectarse para usarse en trasplantes autólogos de médula ósea. Pueden obtenerse subpoblaciones de linfocitos disponibles para su conversión a células asesinas activadas por linfocinas (LAK) como parte del tratamiento del cáncer.

9. Sustancias relacionadas con trastornos neurológicos. Por lo menos tres procesos neurológicos pueden tratarse actualmente por medio de la aféresis: la miastenia gravis (en la que la aféresis parece actuar por medio de la extracción de los anticuerpos contra receptores de acetilcolina, el síndrome de Guillain-Barré y la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, que es una variante del síndrome de Guillain-Barré.⁴⁹

10. Otros materiales. La aféresis tiene un efecto benéfico en la púrpura trombocitopénica trombótica, aun considerando que la causa de este síndrome es desconocida. La técnica también puede usarse para extraer hormonas tiroideas y, por consiguiente, alivia la tormenta tiroidea.⁴⁷

Eventualmente, puede ser posible extraer de manera selectiva sólo una especie molecular del plasma. De hecho, en un paciente con mieloma múltiple se logró extraer tan sólo la IgG anormal pasando el plasma del paciente sobre una columna de estafilococo A.⁵⁰ Sin embargo, la aféresis es una técnica cara y potencialmente peligrosa; se han publicado 50 muertes relacionadas con el procedimiento, en general como resultado de reacciones de hipersensibilidad, arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria.⁴⁷ En el grupo de tratamiento de los autores ha ocurrido una muerte por insuficiencia respiratoria. Las consecuencias de la exsanguinotransfusión de todo un volumen sanguíneo son similares a las observadas con la transfusión masiva: todos los elementos sanguíneos extraídos se reducen en dos tercios. Los pacientes pueden desarrollar trombocitopenia y deficiencia de procoagulantes. Los pacientes con enfermedad cardiovascular de base pueden no tolerar la reducción del 10 al 15 por ciento del volumen sanguíneo, producida con frecuencia por los separadores discontinuos. La sustitución del plasma eliminado representa un problema adicional. Los cristaloideos no proporcionan proteínas oncóticamente activas, la solución de albúmina al 5 por ciento no suministra procoagulantes o inmunoglobulinas, y el plasma fresco congelado es caro y conlleva el riesgo de hepatitis y otras infecciones.

Complicaciones de la transfusión

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El uso de equipo desechable estéril ha eliminado prácticamente el riesgo de infecciones bacterianas después de las transfusiones. La transmisión de la sífilis también ha cesado debido a que se llevan a cabo pruebas serológicas en busca de sífilis en todas las unidades donadas. Sin embargo, existe ahora la posibilidad de transmisión de paludismo en los Estados Unidos por la entrada reciente de inmigrantes de regiones de Asia donde la enfermedad es endémica; por lo tanto, se debe investigar a todos los donantes de dichas áreas en búsqueda de paludismo.

Los pacientes multitransfundidos aún tienen riesgo de adquirir hepatitis viral e infecciones por citomegalovirus

(CMV). El CMV se transmite más fácilmente por la transfusión de granulocitos de un donante seropositivo para CMV a un receptor seronegativo,^{39,40,51} pero otros componentes también transmiten la infección por CMV.

El problema de la hepatitis postransfusional parece haberse controlado. El uso de sangre obtenida de donantes voluntarios y la práctica rutinaria de pruebas de escrutinio para el virus de la hepatitis B han reducido la incidencia de hepatitis B postransfusional a un caso por cada 200 a 300 unidades transfundidas.⁵² La incidencia de hepatitis no-A no-B es probable que también haya disminuido a cerca de un caso en 100 transfusiones como resultado de la determinación sérica de ALT y de los anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B. Esta incidencia debe disminuir aún más ahora que se ha identificado al VHC como la causa principal de la hepatitis no-A no-B⁸ y se han desarrollado las pruebas inmunológicas adecuadas para el escrutinio de los donadores.⁹

Para prevenir la transmisión del VIH por las transfusiones se comenzó a realizar en marzo de 1985 la prueba de detección obligatoria para anticuerpos contra VIH. Actualmente se considera que la transmisión de VIH por las transfusiones es poco frecuente, aproximadamente de un caso por cada 40,000 a 250,000 unidades de sangre transfundida.⁵²⁻⁵⁴

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS TRANSFUSIONES MASIVAS

Cada 10 unidades de sangre o materiales equivalentes representan el intercambio de un volumen de la sangre nativa del receptor por productos sanguíneos almacenados.⁵⁵ El uso de grandes cantidades de esos componentes puede producir varias complicaciones.

Hipotermia

La infusión de grandes cantidades de sangre almacenada en refrigeración reduce la temperatura corporal, interfiriendo con el mecanismo de la coagulación y quizá produciendo arritmias cardíacas.⁵⁶ Probablemente sea útil el uso de un calentador de sangre antes de una transfusión masiva.

Alteraciones metabólicas

La sangre total almacenada contiene cantidades excesivas de potasio, ión amonio, ácido (hasta un 30 a 50 mEq/L después de tres semanas de almacenamiento) y citrato. El citrato quelata el calcio y en teoría reduce la disponibilidad del ión. Sin embargo, los concentrados de eritrocitos contienen muy poco citrato, de manera que son innecesarios los suplementos de calcio cuando se transfunde sólo este componente. De hecho, es probable que se exagere la preocupación acerca de la quelación del calcio. Salvo circunstancias excepcionales, como cuando se administra más de 1 L de plasma con citrato a un adulto en el lapso de cinco minutos, posiblemente no sea necesaria la suplementación con gluconato de calcio.

Alteraciones de la coagulación

Después de una transfusión masiva se puede desarrollar un estado hemorrágico que se caracteriza por hemorragia difusa microvascular.⁵⁷ La fisiopatología de esta alteración no está clara y la idea previa de que es producida por la disminución de las plaquetas y la dilución de los procoagulantes no es precisa del todo. El estado clínico se puede sospechar mediante la determinación del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de

tromboplastina (TPT), que tienen valores 1.8 veces superiores a los sujetos control. En estas circunstancias los niveles de los factores de la coagulación suelen ser inferiores al 20 por ciento de lo normal, y los niveles de fibrinógeno, menores de 50 mg/dl. No es útil reemplazar los anticoagulantes y las plaquetas según reglas arbitrarias. Sin embargo, los pacientes deben recibir la suficiente cantidad de plaquetas para mantener su número por encima de 100,000/mm³ en las siguientes circunstancias: 1) si se presenta hemorragia microvascular, 2) si el TP y TPT exceden a 1.8 veces los valores de los sujetos control, 3) si los niveles de fibrinógeno son inferiores a 50 mg/dl, y 4) si el recuento plaquetario es menor de 100,000/mm³. En estos casos debe administrarse plasma fresco congelado y crioprecipitados para aumentar los niveles de fibrinógeno a cerca de 100 mg/dl.

Otros problemas

La sangre que llega al final de su periodo de almacenamiento puede contener niveles subnormales de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) y otros compuestos que son necesarios para el reparto normal de oxígeno,⁵⁸ así como microagregados que pueden causar problemas.

REACCIONES TRANSFUSIONALES

Reacciones alérgicas

En alrededor del uno por ciento de las transfusiones, los receptores sufren prurito, ronchas y urticaria. En dichos casos se debe suspender la transfusión y administrar al receptor 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa. Se pueden evitar reacciones urticarianas subsecuentes usando eritrocitos o plaquetas lavados para eliminar las proteínas plasmáticas, que son los alérgenos usuales. En algunas ocasiones, un receptor multitransfundido, especialmente los deficientes en IgA, desarrolla aloanticuerpos anti-IgA. Si se transfunden componentes que contengan IgA del donante a dicho paciente, ocurre una reacción inmunológica que puede causar anafilaxia con estado de choque y broncoespasmo. El tratamiento con 0.3 ml de epinefrina intravenosa más 50 mg de difenhidramina intravenosa puede salvar la vida del paciente.

Reacciones febriles

Las reacciones febriles generalmente ocurren en las cuatro horas que siguen al inicio de la transfusión y pueden durar hasta 36 horas. Con mayor frecuencia están causadas por interacciones inmunes entre los anticuerpos del receptor y los leucocitos y plaquetas del donante. La interacción antígeno-anticuerpo puede incluir el sistema de antígenos HLA, otros antígenos leucocitarios o plaquetarios, o ambos. Si se administran grandes cantidades de antígenos del donante, se pueden atrapar agregados de leucocitos en los vasos pulmonares. La difenhidramina y los esteroides no producen ningún beneficio. El diagnóstico se puede confirmar identificando anticuerpos anti-HLA u otros en el suero del receptor. Es posible evitar dichas reacciones febriles usando eritrocitos pobres en leucocitos si se necesitan unidades de eritrocitos. Si se necesitan plaquetas, se tratará de obtener donantes HLA compatibles. Se puede centrifugar "suavemente" el concentrado plaquetario para retirar un número sustancial de células mononucleares, que llevan gran parte de los antígenos del donante.⁵⁶ El uso de filtros Pall ha facilitado la obtención de paquetes eritrocitarios depletados de leucocitos.

Reacciones hemolíticas

Las reacciones hemolíticas por incompatibilidad ABO se deben casi invariablemente a mala etiquetación o a la identificación defectuosa, ya sea del paciente o de la unidad, por un error administrativo.

Si participa el sistema ABO, los anticuerpos IgM capaces de activar la vía del complemento producirán una reacción aguda con calosfríos, fiebre, dolor de espalda, disnea y colapso vascular. Estos hallazgos clínicos resultan de la interacción de anticuerpos específicos con los eritrocitos, que causa hemólisis intravascular y quizá la activación de la vía del complemento y la vía de las cininas. Se debe suspender de inmediato la transfusión y manejar la situación de la siguiente forma:

Mientras se confirma el diagnóstico, se debe apoyar al paciente en estado de choque con la administración de una solución de albúmina al cinco por ciento. La confirmación del diagnóstico incluye:

1. Comprobar la identificación de la sangre y el paciente.
2. Enviar la sangre donada, tubo piloto y una muestra fresca de la sangre del paciente al banco de sangre para nueva tipificación y pruebas cruzadas.
3. Tomar una muestra de la sangre del paciente con cualquier anticoagulante, centrifugarla en un tubo para hematocrito y buscar hemólisis en el plasma sobrenadante. Se pueden detectar visualmente de 20 a 25 mg/dl de hemoglobina libre en el plasma. Es una pérdida de tiempo peligrosa ordenar una determinación de la hemoglobina o la haptoglobina plasmática o esperar una muestra de orina para llevar a cabo una determinación de la hemoglobina urinaria; de hecho, puede no haber producción de orina en semanas.

Se debe mantener la función renal, y el tratamiento del estado de choque tiene este objetivo. Además, se debe administrar furosemide en una dosis de 20 mg por vía intravenosa; la dosis se repite una vez si el volumen de orina no aumenta después de una hora. Se administran de 4 a 5 g de bicarbonato intravenoso, que alcalinizan la orina y pueden mejorar la solubilidad de los productos de degradación de la hemoglobina liberados por la hemólisis intravascular.

Se debe anticipar la aparición de un estado de choque y coagulación intravascular diseminada, producidos por la hemólisis intravascular. Debe ordenarse un estudio de coagulación y se tienen que hacer preparativos para las hemorragias debidas a coagulación intravascular. La coagulación intravascular puede estimular una hemólisis intravascular posterior por el mecanismo de la destrucción microangiopática de eritrocitos.

Es posible que el paciente esté anémico, llegue a sufrir hemorragia, estado de choque, y quizá necesite productos sanguíneos. Como la sangre del paciente puede contener eritrocitos residuales incompatibles y anticuerpos extraños, debe realizarse una tipificación y pruebas cruzadas muy cuidadosas. Se deben administrar sólo concentrados de eritrocitos o componentes de la coagulación definidos.

Las reacciones transfusionales hemolíticas que incluyen los sistemas Rh o Kell no son tan graves, porque casi siempre son extravasculares y rara vez se asocian con colapso vascular.

Reacciones tardías

Algunas veces se observan reacciones transfusionales tardías. En dichos casos se administran en un principio varias unidades de sangre adecuadamente cruzada sin efectos nocivos aparentes, con una elevación calculada de la concentración de hemoglobina y beneficio clínico. Sin embargo, unos 10 a 14 días después el paciente presenta ictericia y muestra otros signos de hemólisis, incluyendo esferocitosis y reticulocitosis. Las pruebas muestran que el paciente tiene una prueba directa de Coombs positiva, y quizá también indirecta. La prueba indirecta de Coombs positiva indica que el suero del paciente contiene anticuerpos contra un antígeno que se encuentra presente en las células transfundidas, pero no en las células autólogas. Si se pueden separar los anticuerpos de los eritrocitos en cantidad suficiente como para hacer el ensayo, éstos mostrarán la misma especificidad que el anticuerpo sérico. Lo que ha ocurrido es que los eritrocitos transfundidos dos semanas antes contenían un antígeno que el paciente no posee. El paciente desarrolló lentamente una respuesta inmunológica contra este antígeno extraño y ahora tiene anticuerpos que cubren los eritrocitos transfundidos residuales y provocan su hemólisis.⁵⁹

En estos casos deben proporcionarse medidas de apoyo. Si se necesitan más transfusiones de eritrocitos, la unidad se debe seleccionar cuidadosamente usando la prueba cruzada de Coombs estándar. Los esteroides no están indicados en el tratamiento de una reacción transfusional hemolítica tardía aunque la prueba de Coombs directa sea positiva y la situación se parezca a una anemia hemolítica autoinmune.

Reacciones a las transfusiones de granulocitos

Las transfusiones de granulocitos pueden producir reacciones febriles, así como varios tipos de reacciones pulmonares. Los granulocitos transfundidos a pacientes neutropénicos con infecciones pulmonares se alojan en los pulmones, lo que se manifiesta por la aparición repentina de infiltrados pulmonares en las radiografías, acompañados de signos de consolidación e insuficiencia respiratoria. Otro síndrome, similar al pulmón de choque, puede ocurrir en pacientes sépticos que reciben transfusiones de granulocitos. Los granulocitos pueden interactuar con una endotoxina sérica, causando la liberación de enzimas, activación del complemento y lesión posterior de las células endoteliales pulmonares. Esta complicación parece responder a dosis altas de esteroides, equivalentes a 500 mg de hidrocortisona intravenosa.

Los pacientes transfundidos antes pueden tener leucoaglutininas previas que produzcan la agregación y embolización a los pulmones de los granulocitos transfundidos, causando edema pulmonar severo. Se han notificado reacciones severas y aún mortales en pacientes que recibieron granulocitos seguidos de una infusión de anfotericina. Se debe evitar esta combinación hasta que se aclare el mecanismo de la interacción.^{38,40,60}

La mayoría de las preparaciones de granulocitos y plaquetas están contaminadas en grados variables con linfocitos inmunocompetentes. La infusión de esos linfocitos en un receptor HLA-incompatible que no sea capaz de desarrollar una respuesta inmune adecuada contra las células donadas puede producir el síndrome llamado enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Aunque antes se pensaba que esta complicación era rara, se está encontrando con mayor frecuencia después de transfundir a receptores inmunocomprometidos. La transfusión de cualquier componente sanguíneo puede producir la EICH, aunque los informes iniciales se centraron en los casos de EICH inducidos por transfusiones de granulocitos y plaquetas. Típicamente, una a dos semanas después de la transfusión el paciente desarrolla un síndrome caracterizado por febrícula, pancitopenia, erupción cutánea y alteraciones de la función hepática. Puede ocurrir la muerte por complicaciones infecciosas. En un estudio, la

EICH contribuyó a la muerte de dos de 105 pacientes tratados con un programa agresivo contra la enfermedad de Hodgkin y cuatro de 47 pacientes que tenían un neuroblastoma.⁶¹ También se reportó EICH después de transfusiones a pacientes sometidos a cirugía cardiovascular; estos pacientes no se clasifican como inmunodeprimidos de acuerdo a los criterios usuales.^{62,63}

La radiación destruye los linfocitos inmunocompetentes, pero no deteriora la función de los granulocitos o las plaquetas. Se ha determinado empíricamente que la administración de 1,500 cGy (1,500 rads) a una unidad parece ser eficaz, y algunos investigadores proponen que se aplique este tratamiento a todas las transfusiones para pacientes inmunocomprometidos.⁶¹

En contraste con la mayoría de los procedimientos de aféresis que tienen riesgo para los donantes normales, la leucoféresis plantea un riesgo pequeño, pero significativo, para el donante. El donante recibe esteroides para aumentar el recuento de leucocitos, además de almidón de hidroxietilo, un expansor de volumen que induce el fenómeno de rouleaux en los eritrocitos. La extracción de los granulocitos puede causar la activación del complemento, produciendo neutropenia, insuficiencia respiratoria, dolor abdominal y priapismo.

Perspectivas futuras en el tratamiento transfusional

Las investigaciones sobre los sustitutos de la sangre pueden finalmente transformar la práctica de las transfusiones. Las investigaciones actuales siguen dos caminos principales. Uno incluye la conservación de la hemoglobina como ligando del oxígeno y transportador, pero inyectándola directamente como hemoglobina libre de estroma o en forma encapsulada por una membrana. Las membranas están hechas de varios lípidos o proteínas naturales.

Una alternativa es sustituir la hemoglobina por otras sustancias transportadoras de oxígeno. Uno de estos sustitutos son los perfluorocarbonos, que disuelven, pero no fijan, el oxígeno. Los perfluorocarbonos, que se han ensayado de forma limitada en el hombre, tienen una buena capacidad de transporte de oxígeno. Sin embargo, como el oxígeno solamente está disuelto en el líquido, los pacientes deben respirar oxígeno al 100 por ciento o estar en una cámara hiperbárica para que sea adecuado el reparto de oxígeno a los tejidos. La tensión de oxígeno (PO₂) debe llegar a 760 mm Hg para que la capacidad de transporte de oxígeno de los perfluorocarbonos iguale la de la hemoglobina. De cualquier manera, un sustituto de la sangre que tuviera la capacidad ilimitada de almacenar oxígeno sin necesidad de tipificación ni pruebas cruzadas y no produjera sobrecarga de hierro, ofrecería varias ventajas sobre el tratamiento actual. Dichas preparaciones no transmitirían infecciones como la hepatitis o el SIDA,^{64,65} y se podrían administrar a personas cuyas prácticas religiosas prohíben el uso de productos sanguíneos.

Otras investigaciones también ofrecen ciertas esperanzas para reducir la incidencia de las infecciones transmitidas por las transfusiones. En la actualidad parece posible la identificación de otros virus, además del VHC que causa la hepatitis no-A no-B. Los niveles bajos de contaminación por VIH presentes en los productos sanguíneos es probable que desaparezcan mediante pruebas que puedan detectar la infección por VIH antes de que los títulos de anticuerpos anti-VIH aumenten hasta niveles detectables.⁵³ Finalmente, la introducción de preparaciones de factores de la coagulación recombinantes no contaminadas por VIH probablemente reemplazarán a las preparaciones de los factores de la coagulación que existen en la actualidad.

Bibliografia

1. Surgenor DM, Wallace EL, Hale SG, et al: Changing patterns of blood transfusions in four sets of United States hospitals, 1980 to 1985. Transfusion 28:513,1988
2. Sherrnan LA: The implications of trends in transfusion. Transfusion 28:511, 1988
3. Brecher ME, Moore SB, Taswell HF: Minimal-exposure transfusion: a new approach to homologous blood transfusion. Mayo Clin Proc 63:903,1988
4. Oberman HA: Strategies for blood transfusion. Mayo Clin Proc 63:950, 1988
5. Silvergleid AJ, Leparac GF, Schmidt PJ: Impact of explicit questions about high-risk activities on donor attitudes and donor deferral patterns: results in two community blood centers. Transfusion 29:362, 1989
6. Silvergeid AJ, Wells RF, Hafleigh EB, et al: Compatibility testing using⁵¹Cr labeled RBC in crossmatch positive patients. Transfusion 18:8, 1978
7. Toy P: Therapeutic use of blood components. Conn's Current Theapy. Conn HF, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1985, p 336
8. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244:359,1989
9. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 244:362, 1989
10. NeelySM:AdultT-celleukemia-lymphoma. WestJMed 150:557,1989
11. Blattner W A: Human T -lymphotrophic viruses and diseases of long latency. Ann Intern Med 111:4,1989

12. Ness PM, Perkins HA: Fibrinogen in cryoprecipitate and its relationship to factor VIII (AHF) levels. *Transfusion* 20:93, 1980
13. Oberman H: Inappropriate use of fresh-frozen plasma (editorial). *JAMA* 253:556, 1985
14. Ramsay G: Intravenous volume replacement: indications and choices. *Br Med J* 296:1422, 1988
15. Counts RB, Haisch C, Simon TL, et al: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 190:91, 1979
16. Silvergleid AJ: Reviving an old technique: autologous transfusion. *Diagnostic Medicine* 4:2, 1981
17. Surgenor DM: The patient's blood is the safest blood (editorial). *N Engl J Med* 316:542, 1987
18. Greenwalt TJ: Autologous and aged blood donors (editorial). *JAMA* 257:1220, 1987
19. National Institutes of Health Consensus Conference: Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 260:2700, 1988
20. Kay LA: The need for autologous blood transfusion. *Br Med J* 294:137, 1987
21. Pindyck J, Avorn J, Kuriyan M, et al: Blood donation by the elderly: clinical and policy considerations. *JAMA* 257:1186, 1987
22. Haugen RK, Hill GE: A large-scale autologous blood program in a community hospital: a contribution to the community's blood supply. *JAMA* 257:1211, 1987
23. Toy PT: Predeposited autologous blood for elective surgery: a national multicenter study. *N Engl J Med* 316:517, 1987
24. Solem JO, Tengbom L, Steen S, et al: Cell saver versus hemofilter for concentration of oxygenator blood after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 35:42, 1987

25. Finlayson JS: Albumin products. *Semin Thromb Hemost* 6:85,1980
26. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, et al: Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? *Surgery* 85:129,1979
27. Jones J: Abuse of fresh frozen plasma. *Br Med J* 295:287,1987
28. National Institutes of Health Consensus Conference: Fresh-frozen plasma: indications and risks. *JAMA* 253:551, 1985
29. Platelet transfusion therapy (editorial). *Lancet* 2:490, 1987
30. Slichter SJ: Controversies in platelet transfusion therapy. *Annu Rev Med* 31:509,1980
31. Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, et al: Platelet transfusion therapy. *JAMA* 243:435, 1980
32. Sniecinski I, O'Donnell MR, Nowicki B, et al: Prevention of refractoriness and HLA-alloimmunization using filtered blood products. *Blood* 71:1402, 1988
33. Consensus Development Panel: Fresh-frozen plasma: indications and risks. *JAMA* 253:551, 1985
34. Aronson DL: Factor IX complex. *Semin Thromb Hemostas* 6:28,1979
35. Brettler DB, Levine PH: Factor concentrates for treatment of hemophilia: which one to choose? *Blood* 73:2067,1989
36. Pierce GF, Lusher JM, Brownstein AP, et al: The use of purified clotting factor concentrates in hemophilia: influence of viral safety , cost, and supply on therapy. *JAMA* 261:3434, 1989
37. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al: Prophylactic granulocyte transfusions. *Prog Clin Biol Res* 88:93,1982
38. Winston DJ, Ho WG, Gale RP: Prophylactic granulocyte transfusions during chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 94:616,1981

39. Wright DG: Leukocyte transfusions: thinking twice. *Am J Med* 76:637,1984
40. Clift RA, Buckner CD: Granulocyte transfusions. *Am J Med* 76:631, 1984
41. McIver J, Grady GF: Immunoglobulin preparations. *Transfusion Medicine*. Churchill WH, Kurtz SR, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1988, p 189
42. Brugnara C, Churchill WH: Plasma component therapy. *Thrombosis and Hemorrhage*. Loscalzo J, Schafer AI, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994, p 1091
43. Schneider L, Geha R, Magnuson WG: Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration-United States, October 1993-June 1994. *MWR* 43:505,1994
44. Ahsan N, Palmer BP, Wheeler D, et al: Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med* 154:1985,1994
45. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121:259,1994
46. Lockwood CM, Peters DK: Plasma exchange in glomerulonephritis and related vasculitides. *Annu Rev Med* 31:167,1980
47. Council on Scientific Affairs: Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques: report of the AMA panel on therapeutic plasmapheresis. *JAMA* 253:819,1985
48. Branda RF, Tate DY, McCullough JJ, et al: Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1:688,1978
49. Behan PO, Behan WMH: Plasma exchange in neurological diseases. *Br Med J* 295:283,1987
50. Ray PK, Besa E, Idiculla A, et al: Efficient removal of abnormal immunoglobulin G from the plasma of a multiple myeloma patient. *Cancer* 45:2633,1980

51. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, et al: Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. *Ann Intern Med* 93:671,1980
52. Willis JL. Transfusion of red cells. *FDA Drug Bulletin* 18(3):26,1988
53. Ward JW, Holmberg sD, Allen JR, et al: Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med* 318:473, 1988
54. Zuck TF: Transfusion-transmitted AIDs reassessed (editorial). *N Engl J Med* 318:511,1988
55. Collins JA: Massive blood transfusion. *Clin Haematol* 5:201, 1976
56. Barton JC: Nonhemolytic, noninfectious transfusion reactions. *Semin Hematol* 18:95, 1981
57. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massjvely transfused patient. *Br J Haematol*67:365, 1987
58. Bunn HF, May MH, Kocholaty WF, et al: Hemoglobin function in stored blood. *J Clin Invest* 48:311, 1969
59. Greenwalt TJ: Pathogenesis and management of hemolytic transfusion reactions. *Semin Hematol*18:84, 1981
60. Dutcher JP, Kendall J, Norris D, et al: Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse reactions? *Arn J Hematol* 31:102,1989
61. Weiden P: Graft-v-host disease following blood transfusions (editorial). *Arch Intern Med* 144:1557,1984
62. Transfusion and graft-versus-host disease (editorial). *Lancet* 1:529, 1989
63. Thaler M, shamiss A, Orgad S, .,t al: The role of blood from HLA homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Engl J Med* 321:25,1989

64. Tremper KK, Friedman AE, Levine EM, et al: The preoperative treatment of severely anemic patients with a perfluorochemical oxygen-transport fluid, Fluosol-DA. N Engl J Med 307:277,1982
65. Jones PM: Artificial blood. Br Med J 286:246,1983
66. Chaplin H: Frozen red cells revisited (editorial). N Engl J Med 311:1696,1984
67. Hultin MB: Activated clotting factors in factor IX concentrates. Blood 54:1028,1979

XI TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS TRONCO

DR. FREDERICK R. APPELBAUM

Durante muchos años se empleó el término trasplante de médula ósea para describir el de células hematopoyéticas tronco, debido a que la médula era el único sitio de origen que se empleaba. Sin embargo, en la actualidad el trasplante puede realizarse usando células tronco colectadas de sangre periférica o del cordón umbilical, lo que ha dado origen a un término más preciso, trasplante de células hematopoyéticas tronco.

El trasplante de células hematopoyéticas tronco se usa para el tratamiento de varias enfermedades malignas y no malignas. Puede restablecer el sistema inmunológico en pacientes que sufren diversos trastornos de inmunodeficiencia, como la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) y el síndrome de Wiskott-Aldrich. En forma semejante, el trasplante del sistema hematopoyético puede curar a los pacientes que tienen enfermedades no malignas de la hematopoyesis, como la anemia aplásica, la talasemia y la anemia de células falciformes. El trasplante permite corregir deficiencias enzimáticas en trastornos como las mucopolisacaridosis y la enfermedad de Gaucher.

Con mucho, la aplicación más común del trasplante de células hematopoyéticas tronco ha sido el tratamiento de enfermedades malignas por dos motivos: (1) comparado con los tratamientos que no consisten en trasplante, permite la administración de dosis más altas y potencialmente más eficaces de quimio y radioterapia que de otra forma causarían mielosupresión inaceptable, y (2) el trasplante alogénico tiene efectos antitumorales propios además de los de la radioquimioterapia. El trasplante singénico (i.e., usando médula ósea de un gemelo idéntico) se usó por primera vez en humanos en 1959. Los primeros trasplantes alogénicos útiles (i.e., empleando médula de una persona que no era un gemelo idéntico) se realizaron en humanos a finales de los años 60, después de que se establecieron los conceptos básicos sobre la histocompatibilidad.^{1,2} Se calcula que en todo el mundo 21,000 pacientes recibieron un trasplante de células hematopoyéticas tronco en 1995.

La célula hematopoyética tronco

Varias características del sistema linfohematopoyético humano hacen posible el trasplante. La primera es la importante capacidad regenerativa de la célula hematopoyética tronco. Se ha demostrado en ratones que el trasplante de una sola célula hematopoyética tronco puede causar la restitución completa y sostenida de un receptor que recibió una radiación letal.³ Aunque nunca se ha probado de la misma manera a las células hematopoyéticas humanas, el trasplante de mucho menos del 10 por ciento de la médula del donador suele causar remplazo completo y sostenido de todo el sistema linfohematopoyético del receptor. Después del trasplante, las células tronco donadoras producen todas las células sanguíneas del paciente: eritrocitos, plaquetas, granulocitos, células T y B, así como macrófagos alveolares pulmonares, células de Kupffer hepáticas, osteoblastos, células de Langerhans de la piel y células de la microglia del cerebro.

La segunda característica que hace posible el trasplante es que las células hematopoyéticas tronco tienen la

capacidad de alojarse en su localización apropiada. Los mecanismos por los que esto sucede no se conocen del todo, pero un porcentaje muy alto de células hematopoyéticas primitivas trasplantadas terminan en la médula ósea poco después de su inyección intravenosa. En algunos estudios murinos este porcentaje es hasta del 50 por ciento. Los estudios sugieren que las células hematopoyéticas tempranas son retenidas en la médula porque las células endoteliales de la médula expresan miembros de una familia de moléculas de adhesión celular denominadas selectinas, que fijan a ligandos con bases de carbohidratos en las células hematopoyéticas tempranas.⁴

El trasplante autólogo (i.e., el uso de la médula del propio paciente) es posible por otra característica de la célula hematopoyética tronco, su capacidad de sobrevivir a la crioconservación con ningún o muy poco daño. Con el uso de técnicas relativamente simples de congelamiento y deshielo la médula ósea autóloga conservada en frío es casi tan eficaz como la médula fresca para proporcionar protección contra radioterapia corporal total, que en otras circunstancias sería fatal.⁵

La célula hematopoyética tronco expresa diferentes moléculas de superficie o antígenos. Uno de éstos, CD34, se expresa en solo el uno a cinco por ciento de las células de la médula ósea de los adultos, pero cuando la médula crece en cultivos in vitro, casi todas las colonias derivan de la población CD34.^{6,7} Por lo tanto, es posible lograr el trasplante exitoso en humanos empleando solo células con selección positiva para CD34⁺.⁸ Más del 90 por ciento de las células CD34⁺ expresan también CD38, pero el 10 por ciento que son CD34⁺,CD38⁻ son la población más capaz de apoyar la hematopoyesis a largo plazo in vitro, y se consideran como una población más primitiva. El subgrupo más primitivo de estas células se tiñe poco con Rh123, un colorante mitocondrial.⁹ Estas células tampoco tienen marcadores conocidos del linaje T o B, por lo que se dicen que son linaje negativo.

Tipos de trasplante de células hematopoyéticas tronco

El trasplante de células hematopoyéticas tronco puede clasificarse de acuerdo con la relación entre el donador y el receptor y según el sitio anatómico de origen de las células tronco. Las células hematopoyéticas tronco pueden ser singénicas, alogénicas o autólogas. Las células pueden obtenerse de la médula, la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical.

TRASPLANTE SINGENICO

Los gemelos idénticos son los mejores donadores posibles. Con el uso de donadores singénicos no se desarrolla rechazo al injerto ni enfermedad injerto contra huésped (EICH) y se presentan menos complicaciones comparado con el trasplante alogénico. A diferencia de las células tronco autólogas de un paciente con cáncer, las células hematopoyéticas tronco de un gemelo idéntico sano no están contaminadas con células tumorales. La singenicidad se establece con facilidad por tipificación del ADN usando una de dos técnicas, fragmentos de restricción de longitud polimórfica o repeticiones en tandem de nucleótidos variables. Solo alrededor de uno de cada 100 pacientes tendrá un gemelo idéntico.

TRASPLANTE ALOGENICO

El trasplante alogénico es bastante más complicado que el singénico o el autólogo (ver adelante) por las diferencias inmunológicas entre el donador y el huésped. Después del trasplante de un órgano sólido (v.gr., un

riñón), el sistema inmune sigue siendo el del huésped y la principal preocupación es prevenir el rechazo del injerto. La situación es muy diferente con el trasplante de células hematopoyéticas tronco por que el sistema inmunológico del paciente es proporcionado por el injerto, y la preocupación clínica consiste no solo en evitar el rechazo del injerto por las células del huésped que sobreviven al esquema de preparación pretrasplante, sino también impedir que las células donadoras causen lesión inmunológica al paciente (i.e., EICH).

La reactividad inmunológica entre el donador y el huésped depende en mucho de células inmunocompetentes que reaccionan con antígenos leucocitarios humanos (HLA), que son codificados por genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). La estructura y función de los genes del CPH se describen en otro capítulo.

Las moléculas del HLA unen péptidos antigénicos y los presentan a los linfocitos T, un paso importante en el inicio de la respuesta inmune. In vitro, las células T de una persona reaccionan de modo intenso contra moléculas HLA no compatibles en la superficie de las células presentadoras de antígeno de otra persona. Estas reacciones se dirigen en contra de los llamados determinantes mayores. Incluso en el caso de dos personas que no son gemelos idénticos pero que tienen tipos de HLA idénticos, los péptidos antigénicos presentados por los antígenos HLA pueden diferir, desencadenando una respuesta contra los llamados determinantes menores.

Los genes que codifican los antígenos del HLA clase I y clase II están unidos en forma estrecha y tienden a heredarse juntos como haplotipos, con bajas frecuencias de recombinación. Para un paciente determinado existe un 25 por ciento de probabilidad de que cualquier hermano haya heredado el mismo hapotipo paterno y materno, haciendo a los hermanos genotípicamente idénticos para el HLA. Debido a que el número promedio de hijos por familia en los Estados Unidos es un poco mayor de dos, la posibilidad promedio de que un paciente tenga un hermano con HLA compatible es de alrededor del 35 por ciento. La fórmula para calcular la probabilidad de que un paciente tenga un hermano con HLA idéntico es $1 - (0.75)^n$, en donde n es igual al número de hermanos.

El trasplante alogénico se ha realizado usando como donador a un hermano con HLA idéntico, otros familiares compatibles y no compatibles y donadores compatibles no familiares. Los mejores resultados se obtienen usando donadores hermanos con HLA genotípicamente idéntico. Los trasplantes de familiares que son idénticos para un haplotipo pero no compatibles en solo un locus del otro (i.e., HLA-A, HLA-B o HLA-D), tienen casi la misma supervivencia, aunque mayor incidencia de EICH.¹⁰ Los trasplantes de familiares no compatibles en dos o más loci tienen resultados bastante peores, con mayor incidencia de EICH y de rechazo de injerto, y menor probabilidad de supervivencia.¹⁰

Debido a la naturaleza tan polimórfica de los antígenos HLA, la probabilidad de que dos personas no relacionadas sean compatibles es muy baja. Sin embargo, se ha logrado realizar trasplante de células hematopoyéticas tronco de donadores no relacionados con HLA compatible gracias a la formación del Programa Nacional de Donación de Médula Ósea en Estados Unidos en 1987. Desde entonces, el número de trasplantes no relacionados ha aumentado con gran rapidez [ver figura 1]. En la actualidad, más de dos millones de personas normales se han inscrito como donadores voluntarios de médula ósea solo en los Estados Unidos, haciendo que los momios para encontrar un donador no relacionado compatible para HLA-A, HLA-B y HLA-D sea de alrededor del 50 por ciento.¹¹ En promedio, toma alrededor de cuatro meses desde que se inicia el proceso de búsqueda hasta que se identifica un donador y se inicia el trasplante. En 1995 se realizaron en Estados Unidos alrededor de 1,000 trasplantes de donadores no relacionados. Los resultados iniciales sugieren que la EICH es más común y las tasas de curación a largo plazo son un poco menores con el uso de donadores no relacionados

compatibles que con el uso de familiares compatibles.^{12,13}

Figura 1
Trasplantes de células tronco realizados de 1970 a 1995

TRASPLANTE AUTOLOGO

En los casos en los que el sistema linfohematopoyético está alterado en sí, como en la anemia aplásica o la talasemia, se requiere el trasplante de una persona no afectada. Cuando las células hematopoyéticas tronco del paciente son normales y el objetivo del trasplante es permitir la administración de dosis más altas de tratamiento sistémico, puede realizarse un trasplante autólogo.

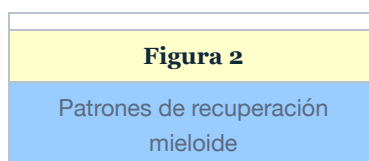
El trasplante autólogo consiste en retirar y conservar en frío las células hematopoyéticas tronco del mismo paciente, y reinfundirlas para restablecer la función hematopoyética después de la administración de quimio o quimiorradioterapia en dosis altas. Es difícil recomendar un trasplante alogénico o autólogo para un paciente determinado. El trasplante autólogo tiene la ventaja de evitar la EICH y las complicaciones asociadas, pero la desventaja es que las células autólogas pueden contener células tumorales viables y no induce un efecto injerto contra tumor.

En el pasado la fuente habitual de las células hematopoyéticas tronco era la médula ósea localizada en la cresta ilíaca posterior, y se obtenía por múltiples aspiraciones de médula. Debido a que la médula autóloga puede contener células tumorales viables, se han desarrollado numerosas estrategias para poder reducir el número de células tumorales. La eliminación de células tumorales por selección negativa, usando anticuerpos junto con complemento, toxinas o campos inmunomagnéticos, es muy eficaz, reduciendo el número de células tumorales de 1,000 a 10,000 veces.^{14,15} Se ha estudiado el tratamiento in vitro de la médula con quimioterapia y cultivo in vitro a corto plazo de las células de la médula ósea como una manera para reducir el riesgo de transferencia de células tumorales.^{16,17} También se han probado técnicas de adherencia de anticuerpos y de flujo para seleccionar en forma positiva las células hematopoyéticas normales y separar las células tumorales.⁸ Aunque los estudios de marcado genético han demostrado en forma definitiva que las células tumorales en la médula pueden contribuir a las recaídas,¹⁸ no se sabe si las técnicas antes mencionadas pueden evitar estas recaídas. Además, no se ha demostrado en forma clara cómo afectan estas técnicas a la recuperación hematológica e inmunológica normal después del trasplante. Varios análisis retrospectivos sugieren que el tratamiento in vitro de la médula puede ser eficaz en la leucemia mieloide aguda (LMA) y en el linfoma de células B no-Hodgkin, pero no se han realizado estudios prospectivos y controlados al respecto.^{15,19}

TRASPLANTE DE CELULAS TRONCO DE SANGRE PERIFERICA

Normalmente circulan en la sangre periférica células hematopoyéticas tronco, aunque en número muy bajo. Experimentos realizados en modelos animales han demostrado que se requiere por lo menos 10 veces más células para rescatar a los animales de la radiación corporal total letal si se colectan células mononucleares de sangre periférica en lugar de la médula ósea. Los intentos iniciales por emplear células tronco de sangre periférica como

origen de un injerto hematopoyético se complicaron por el gran número de recolecciones (féresis) necesarias (siete o más) y por lo lento del injerto.²⁰ Recientemente se ha demostrado que ocurre un aumento importante en el número de progenitores hematopoyéticos en sangre, medidos como unidades formadoras de colonias o como células CD34⁺, durante la recuperación de quimioterapia previa o poco después de la exposición a factores de crecimiento hematopoyético.^{21,22} Estos estudios se realizaron al inicio en trasplantes autólogos porque las células tronco de sangre periférica contenían un gran número de células T, que podían inducir EICH si se empleaban para trasplante alogénico. En el caso del trasplante autólogo, por lo general casi siempre puede colectarse un número suficiente de células para el injerto con una a tres leucoféresis de cuatro horas de duración después del tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM). Si se infunden más de 2.5 millones de células CD34⁺/kg, casi siempre ocurre recuperación a 500 granulocitos /mm³ 12 días después del trasplante y recuperación a 20,000 plaquetas/mm³ 14 días después del trasplante.^{23,25} Esta tasa de recuperación es significativamente más rápida que la que se logra con médula autóloga [ver figura 2]. Se desconoce si las células tronco de sangre periférica tienen más o menos posibilidad de contaminarse con células tumorales trasplantables.



Debido a la rápida recuperación observada con las células tronco de sangre periférica autólogas, los investigadores comienzan a estudiar la posibilidad de usar células tronco de sangre periférica para trasplante alogénico. En estudios piloto iniciales que usaron células tronco de sangre periféricas estimuladas con FEC-G de donadores genotípicamente compatibles para HLA, el injerto fue más rápido y la incidencia de EICH aguda no pareció ser mayor de lo esperado con la médula a pesar de que se trasplantó por lo menos 1 log más de células T maduras que con la médula ósea.^{26,27} En la actualidad se realizan estudios aleatorios para determinar si la incidencia de EICH aguda y crónica es mayor que con el trasplante de médula. Sin embargo, por la demostración de un injerto rápido y confiable y el hecho de que la colección de células tronco de sangre periférica obvia un procedimiento quirúrgico para el donador, es probable que la movilización de células de sangre periférica, quizá manipulando para disminuir el número de linfocitos T alogénicos, remplace a la médula ósea en la mayoría de los casos como principal origen de las células tronco para uso después de tratamiento mieloablatoivo.

TRASPLANTE DE SANGRE DEL CORDON UMBILICAL

A principios de los 80 se observó que la sangre del cordón umbilical era rica en células CD34⁺, por lo que podía servir como fuente alternativa de células tronco para injerto. Experimentos iniciales en ratones demostraron que esto era posible y los primeros trasplantes de sangre del cordón umbilical humano se realizaron a finales de los años 80 para pacientes con anemia de Fanconi. Recientemente se publicó un resumen de 44 trasplantes alogénicos de sangre del cordón umbilical de hermanos.²⁸ Los receptores fueron todos niños con edades entre ocho meses y 16 años de edad. Se logró injerto exitoso en el 85 por ciento de los casos, y la velocidad de injerto fue la misma que con la médula ósea, con un tiempo promedio de recuperación de neutrófilos de 22 días. La incidencia de EICH fue de solo seis por ciento, lo que quizá es reflejo tanto de la corta edad de los receptores como

del hecho de que la sangre del cordón umbilical prácticamente no tiene células T maduras. Estos resultados demuestran que los trasplantes de sangre del cordón umbilical son factibles, quizá con una mayor velocidad de fracaso del injerto pero menos EICH que con la médula no modificada. Con base en estos resultados se ha iniciado un proyecto piloto de conservación en bancos de sangre de cordón umbilical para trasplantes no relacionados.

Esquemas de preparación

Se administra un esquema de preparación antes de realizar el trasplante de células hematopoyéticas tronco. El propósito de éste es eliminar la población anormal o maligna de células y suprimir al sistema inmunológico lo suficiente para evitar el rechazo de injertos. Por lo tanto, el esquema apropiado para cada paciente en particular está determinado por la enfermedad a tratar, la edad y salud del paciente y el sitio de origen de las células tronco.

En un extremo, los pacientes que se someterán a trasplante para el tratamiento de la IDCS con células tronco de un hermano compatible no requieren esquema de preparación porque no existen células anormales que eliminar (la enfermedad es causada por la ausencia de células normales) y porque los pacientes ya están lo bastante inmunosuprimidos como para rechazar el injerto. Los pacientes con anemia aplásica no tienen un sistema hematopoyético normal pero sí suficiente inmunocompetencia para rechazar la médula alogénica si no se administra inmunosupresión. En este caso es suficiente con la administración de ciclofosfamida en dosis altas más globulina antitimocito para asegurar el injerto siempre y cuando el donador sea un hermano compatible con HLA genotípicamente idéntico. Si el trasplante proviene de un donador no relacionado, se requiere mayor inmunosupresión, por lo que suele agregarse radiación corporal total. Cuando el trasplante se usa para tratar enfermedades caracterizadas por poblaciones de células anormales pero no malignas, como la talasemia y la anemia de células falciformes, el esquema de preparación debe eliminar la población anormal así como inmunosuprimir al paciente. Para lograr esto casi siempre se agrega busulfán en dosis altas a la ciclofosfamida como esquema de preparación.

Al desarrollar esquemas de preparación para tratar neoplasias, la mayoría de los investigadores se han enfocado al uso de agentes que tienen actividad intensa contra la neoplasia específica y cuya toxicidad que limita la dosis sea la mielosupresión. Por lo tanto, los agentes más empleados son los alquilantes (v.gr., ciclofosfamida, busulfán, tiotepa, melfalán, carmustina), el etopósido, la citarabina y la radiación corporal total.

Colección e infusión de las células tronco

La médula suele obtenerse de las crestas ilíacas anteriores y posteriores del donador bajo anestesia espinal o general. Se retira un volumen de médula equivalente a 10 a 15 ml/kg, y cada sitio de aspiración se limita a 3 a 5 ml de médula para evitar una dilución excesiva con sangre periférica. La médula heparinizada se filtra a través de redes de 0.3 mm y 0.2 mm para eliminar las espículas óseas y la grasa. La médula puede requerir mayor tratamiento in vitro para eliminar otras células, como los eritrocitos del donador para evitar una reacción hemolítica transfusional en el caso de incompatibilidad ABO, células T para evitar EICH y células tumorales de la médula ósea autóloga (ver antes). Los riesgos de la donación de médula ósea son pequeños: en Seattle se presentaron seis complicaciones serias no fatales en 1,220 donaciones consecutivas de médula ósea.²⁹

Las células tronco de sangre periférica suelen colectarse usando técnicas de aféresis de flujo continuo de

donadores previamente tratados con factor de crecimiento hematopoyético solo o, en el caso de trasplante autólogo, después de quimioterapia más tratamiento con factores de crecimiento. Se intenta coleccionar un mínimo de 5×10^6 células CD34⁺/kg, y los estudios han demostrado un injerto rápido y consistente cuando se logra esta dosis mínima de células.²⁴

Por lo general las infusiones de células tronco de médula y sangre periférica son bien toleradas, aunque algunos pacientes desarrollan fiebre, tos o disnea discreta. La reducción en la velocidad de la infusión suele aliviar estos síntomas.

Injerto

La rapidez del injerto depende del sitio de origen de las células tronco, la elección de profilaxis contra EICH y si se usaron factores de crecimiento hematopoyético. El injerto más rápido se observa con células tronco de sangre periférica, y por lo general ocurre recuperación a una cuenta de granulocitos de 100 células/mm³ el día 10 y de 500 células/mm³ para el día 12.²³ Si se usa sangre de la médula o cordón umbilical, la cuenta de granulocitos suele alcanzar 100 células/mm³ para el día 16 y 500 células/mm³ para el día 22. Esta velocidad puede acelerarse en cuatro a seis días con el uso de FEC-G o FEC-GM después del trasplante^{30,31} [ver figura 2]. El uso de metotrexate después del trasplante alogénico retrasa la recuperación un promedio de cuatro días.³² Por lo general ocurre recuperación de plaquetas poco después de la recuperación de los granulocitos.

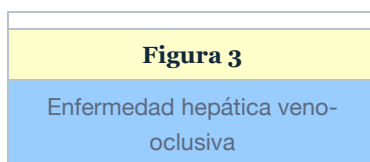
Complicaciones del trasplante

TOXICIDAD TEMPRANA DIRECTA DEL ESQUEMA DE PREPARACION

Los esquemas de preparación pretrasplante se asocian con toxicidad importante, que varía dependiendo del esquema empleado. Por ejemplo, después del esquema estándar de ciclofosfamida- radiación total se desarrolla en casi todos los pacientes casi de inmediato náusea, vómito y eritema leve de la piel. En ocasiones se observa cistitis hemorrágica a pesar de la irrigación de la vejiga o del tratamiento con un compuesto sulfhidrilo (MESNA), y en casos raros (menos del dos por ciento de los casos) ocurre carditis hemorrágica aguda. Casi es inevitable que ocurra mucositis oral cinco a siete días después del trasplante, que por lo general requiere de analgésicos narcóticos. Los estudios del *Fred Hutchinson Cancer Research Center* en Seattle EUA han demostrado que la autoadministración de narcóticos usando una bomba proporciona la mayor satisfacción al paciente y, sorprendentemente, causa menor dosis acumulativa de narcóticos.³³ A los 10 días después del trasplante se ha desarrollado alopecia completa y granulocitopenia severa en la mayoría de los pacientes.

La enfermedad veno-oclusiva del hígado es una complicación seria de la quimiorradioterapia en dosis altas, desarrollándose en alrededor del 10 a 20 por ciento de los pacientes.³⁴ Se caracteriza por ascitis, hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos en cualquier momento durante el primer mes postrasplante, pero con una mayor incidencia alrededor del día 16.³⁵ Los datos histológicos de la enfermedad veno-oclusiva del hígado incluyen angostamiento concéntrico u obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y venas sublobulares y necrosis de los hepatocitos de la zona 3 [ver figura 3]. Los factores predisponentes incluyen hepatitis pretrasplante de cualquier causa y el uso de esquemas más intensivos de condicionamiento.³⁶ Aunque se desconoce la secuencia precisa de eventos que causan la presentación clínica de la enfermedad veno-oclusiva, es posible que exista daño citotóxico directo al endotelio hepático venular y sinusoidal con depósito subsecuente de

fibrina y el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad local. También contribuye el daño citotóxico directo a los hepatocitos de la zona 3. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes que desarrollan enfermedad veno-oclusiva del hígado fallecen por insuficiencia hepática progresiva que origina un síndrome hepatorenal terminal. Aunque no existe un tratamiento eficaz demostrado, estudios preliminares sugieren que el tratamiento con alprostadil (prostaglandina E₁), un vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria, o con activador del plasminógeno tisular puede revertir la enfermedad.^{37,38} En la actualidad se realizan estudios aleatorios al respecto.



La mayoría de las neumonías que ocurren después del trasplante son causadas por agentes microbianos, pero ocurre neumonía intersticial idiopática, quizá causada por toxicidad directa de la quimiorradioterapia intensiva a los pulmones, en el cinco a 10 por ciento de los pacientes.³⁹ Las biopsias revelan que algunos casos se caracterizan por daño alveolar difuso, mientras que otros tienen un componente intersticial más claro. Por lo general se intenta el tratamiento con esteroides en dosis altas, aunque no se han realizado estudios aleatorios que evalúen su eficacia.⁴⁰

TOXICIDAD DIRECTA TARDIA DEL ESQUEMA DE PREPARACION

Las complicaciones directas de la quimiorradioterapia que se observan después del trasplante incluyen en los niños menor velocidad de crecimiento y retraso en el desarrollo de las características sexuales secundarias.⁴¹ La mayoría de estos niños tendrán deficiencia en el factor de crecimiento y deben recibir tratamiento sustitutivo. Se desarrolla falla ovárica en la mayoría de las mujeres pospúberes, que amerita tratamiento, y azoospermia en casi todos los varones.⁴² Ocurren cataratas en el 10 a 20 por ciento de los pacientes, en especial si se requieren esteroides para el tratamiento de la EICH crónica.⁴³

Los pacientes tratados con quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante de células tronco tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias secundarias.^{44,45} El riesgo es mayor en pacientes que reciben médula depleta de células T y entre los que reciben múltiples ciclos de medicamentos muy inmunosupresores después del trasplante, observándose alta incidencia de enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr. Existe un discreto aumento en la incidencia de tumores sólidos después del trasplante, con una tasa acumulada a 10 años de 2.9 por ciento. Recientemente se ha publicado que la incidencia actuarial de mielodisplasia después del trasplante autólogo para linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin puede ser hasta del 10 por ciento, pero se desconoce si esto representa una consecuencia del trasplante o los efectos a largo plazo de la quimioterapia convencional previa.^{46,47}

FRACASO DEL INJERTO

Aunque la regla después del trasplante es el injerto total y sostenido, en algunos casos no se recupera la función medular, y en otros se pierde después de un éxito temporal. Después del trasplante autólogo la falla del injerto

puede relacionarse con el daño medular que ocurrió antes de la recolección. En un estudio aleatorio extenso, la exposición previa a agentes quimioterápicos que afectan a las células hematopoyéticas tronco se asoció en forma estrecha con mala función medular después del trasplante.⁴⁸ El fracaso del injerto después del trasplante autólogo puede también ser causado por daño medular durante el tratamiento ex vivo, el almacenamiento, o después de la exposición a agentes mielotóxicos después del trasplante, Existen algunas evidencias que sugieren que las infecciones por citomegalovirus (CMV) o herpesvirus humano tipo 6 se asocian con peor función medular.^{49,50} El fracaso del injerto después del trasplante alogénico puede ser causado por rechazo del injerto, que se define como una reacción inmunológica contra el injerto por las células inmunes residuales del huésped. El rechazo del injerto inmunológico se observa con más frecuencia en pacientes que recibieron esquemas de condicionamiento menos inmunosupresores, en receptores de médula depletada de células T y en receptores de médula no totalmente compatible para el HLA.⁵¹ Algunos pacientes en los que se desarrolla EICH después de un periodo de injerto normal presentan fracaso del injerto y es imposible lograr que crezcan células del estroma medular en estos pacientes, lo que sugiere que un efecto injerto contra estroma puede ser la causa de la mala función del injerto en algunos enfermos.⁵²

El enfoque de tratamiento del fracaso del injerto depende de la causa probable. El primer paso en todos los pacientes con escasa función consiste en retirar todos los agentes potencialmente mielosupresores. Un segundo paso es intentar un periodo de tratamiento breve con FEC-GM porque algunos estudios publicados sugieren que el 40 a 50 por ciento de los pacientes responden.⁵³ El tratamiento ulterior depende de la evidencia de rechazo inmunológico, derivado de la identificación de persistencia de linfocitos del huésped en la sangre periférica o la médula ósea del paciente. Si se encuentran linfocitos huésped persistentes, el paciente debe recibir mayor inmunosupresión antes de realizar un segundo trasplante.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Las células T alogénicas pueden ser transferidas con el injerto o pueden desarrollarse a partir de él, y cuando reaccionan con blancos del huésped (genéticamente diferente) se produce la EICH.⁵⁴ La EICH que se desarrolla dentro de los primeros tres meses después del trasplante se clasifica como aguda y se caracteriza por una erupción cutánea eritematosa maculopapular que, a diferencia de muchos eritemas, incluye palmas y plantas. También se caracteriza por anorexia, diarrea persistente o ambas, y por enfermedad hepática con niveles elevados de bilirrubina alanino y aspartato aminotransferasas y fosfatasa alcalina.⁵⁵ La biopsia cutánea, de hígado y endoscópica intestinal es el método habitual para hacer el diagnóstico. En los tres órganos la EICH se caracteriza por daño epitelial [ver figura 4]. Se dañan la epidermis y los folículos pilosos, los conductos biliares pequeños muestran disrupción segmentaria y existe destrucción de las criptas intestinales, con ulceración de la mucosa. La estadificación clínica de la EICH se determina por la magnitud de la afección cutánea, hepática e intestinal [ver tabla 1]. La incidencia de EICH aguda aumenta en los pacientes de edad avanzada, en los receptores de médula no compatible y en los que son incapaces de recibir dosis completas de los medicamentos empleados para prevenir esta complicación.⁵⁶

Figura 4
Enfermedad injerto contra huésped en la piel

Tabla 1 Estadificación clínica de la enfermedad injerto contra huésped aguda*

<i>Estadio</i>	<i>Cambios cutáneos</i>	<i>Hígado</i>	<i>Intestino</i>
1	Erupción maculopapular de < 25% de la superficie corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dl	Diarrea 500-1,000 ml/día
2	Erupción maculopapular de 25 a 30% de la superficie corporal	Bilirrubina 3-6 mg/dl	Diarrea 1,000-1,500 ml/día
3	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mg/dl	Diarrea > 1,500 ml/día
4	Descamación y bulas	Bilirrubina > 15 mg/dl	Dolor e íleo

* Rangos de severidad global desde afección cutánea leve (estadio 1) hasta lesión multisistémica severa, casi siempre con evolución fatal (estadio 4).

Las fases iniciales en el desarrollo de la EICH incluyen presentación del antígeno, activación de células T y proliferación de las células T activadas. En personas normales y sanas, tanto los antígenos exógenos como endógenos son digeridos por células presentadoras de antígenos para formar pequeños fragmentos que se unen a moléculas de clase I o II del HLA en la superficie de la célula presentadora de antígeno, constituyendo un complejo péptido-molécula HLA. En la EICH, las células T maduras del donador reconocen a los complejos péptido-molécula HLA del receptor como extraños (en los trasplantes sin HLA idéntico) o al antígeno unido como extraño (en los trasplantes con HLA idéntico). Después del reconocimiento del antígeno, las células T se activan, un proceso que incluye eventos intracelulares múltiples y rápidos seguidos por la secreción de interleucina-2 (IL-2) y otras citocinas. Estas citocinas provocan expansión clonal y diferenciación de las células T activadas. El daño tisular y la necrosis observada en la EICH parecen ser resultado tanto de una función citolítica directa de las células T como de la respuesta a mediadores solubles liberados por estas células, incluyendo factores de necrosis tumoral.

Dos métodos generales se usan para evitar la enfermedad injerto contra huésped: (1) tratar a los pacientes en forma profiláctica con agentes inmunosupresores durante el periodo postrasplante temprano o (2) eliminar las células T de la población trasplantada. Los dos agentes que se usan con más frecuencia para evitar la EICH aguda son el metotrexate y la ciclosporina que, cuando se emplean de modo individual, tienen la misma eficacia, aunque son más útiles si se administran en combinación. También se han usado prednisona, FK 506 (tacrolimus) y trimetrexate en varias combinaciones. La eliminación de células T de la médula alogénica también es eficaz para prevenir la EICH aguda, pero en la mayoría de los casos se ha asociado con mayor incidencia de rechazo del injerto y recaídas leucémicas.^{57,58} Por ello, en la actualidad se estudian varios posibles tratamientos: depleción parcial de células T, depleción completa de células T seguida de reinfusión de una fracción de células T, y

administración de IL-2 después del injerto de médula depletada de células T.^{59,60}

Una vez que se desarrolla la EICH aguda, puede tratarse con esteroides, globulina antitimocito y anticuerpos monoclonales dirigidos contra células T o sus receptores.^{61,62} La EICH que se desarrolla o persiste tres meses o más después del trasplante se denomina EICH crónica y tiene características en común con enfermedades del tejido conectivo, incluyendo eritema malar, cambios esclerodermatosos, síndrome sicca, artritis, bronquiolitis obliterativa y, en algunos casos, degeneración de los conductos biliares y colestasis.⁶³ Se desarrolla EICH crónica en el 20 a 40 por ciento de los pacientes, sobre todo en los que han tenido EICH aguda y en los enfermos de mayor edad.⁶⁴ El tratamiento consiste en prednisona, ciclosporina o ambos en combinación, y según algunos estudios, también son útiles la azatioprina o la talidomida.^{65,66} En la mayoría de los pacientes la EICH crónica se resuelve y llega a suspenderse el tratamiento inmunosupresor, pero pueden requerirse uno a tres años de tratamiento. Los pacientes con EICH crónica que están bajo tratamiento inmunosupresor tienen propensión a infecciones bacterianas y deben recibir profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, penicilina o ambos.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Durante las primeras dos a tres semanas después del trasplante todos los pacientes tienen granulocitopenia severa. Se desarrolla fiebre en la mayoría y la tercera parte tiene hemocultivos positivos. Los pacientes con granulocitopenia y fiebre deben ser tratados con antibióticos de amplio espectro, y en muchas instituciones se inician antibióticos en cuanto los pacientes tienen granulocitopenia para prevenir las septicemias. La administración profiláctica de fluconazol reduce la incidencia de infección por *Candida albicans*.⁶⁷ Los pacientes que permanecen febriles a pesar de la profilaxis antibiótica y antimicótica representan un reto difícil, su manejo dependerá de aspectos individuales del paciente y de la experiencia en cada institución, pero en la mayoría de los casos el siguiente paso consiste en agregar anfotericina B.⁶⁸ Las transfusiones de granulocitos pueden ser eficaces para tratar infecciones específicas, en especial ahora que los donadores pueden ser tratados con FEC-G antes de la donación para aumentar el número de granulocitos que pueden recolectarse y transfundirse.⁶⁹ Sin embargo, no existe un papel establecido para las transfusiones profilácticas de granulocitos.⁷⁰ El aislamiento con flujo laminar puede reducir la incidencia de infección, pero no tiene impacto en la supervivencia de pacientes trasplantados tratados por neoplasias.⁷¹ Con los métodos actuales de apoyo, el riesgo de muerte por una causa infecciosa durante el periodo de granulocitopenia es de menos del cinco por ciento.

En el pasado con frecuencia se observaba infección por CMV después del trasplante, en especial entre receptores de trasplante alogénico de médula ósea. Recientemente se ha demostrado que la infección primaria por CMV puede prevenirse en pacientes seronegativos por el uso de productos sanguíneos seronegativos.⁷² En los pacientes seropositivos, el tratamiento con ganciclovir en cuanto es evidente la excreción del virus puede prevenir el desarrollo de la enfermedad por CMV en la mayoría de los pacientes, aunque causa supresión medular importante en por lo menos el 10 por ciento de los enfermos.⁷⁴ Los estudios actuales están evaluando estrategias alternativas para prevenir la infección por CMV, como vigilar la sangre periférica después del trasplante en busca de antigenemia por CMV e iniciando profilaxis con ganciclovir solo si el paciente se torna seropositivo.

La infección por virus herpes simple, si no se previene, contribuye a la severidad de la mucositis oral y esofagitis tempranas. Sin embargo, el uso profiláctico de aciclovir en dosis de 250 mg/m² I.V. cada ocho horas puede prevenir la reactivación de la infección en casi todos los pacientes seropositivos.⁷⁵

Pneumocystis carinii causaba antes neumonía en el cinco a 10 por ciento de los pacientes después del trasplante, aunque ahora esta complicación se previene en prácticamente todos los pacientes por el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol oral durante una semana antes del trasplante y reanudando del tratamiento dos días a una semana después del mismo. La dapsona puede ser útil para prevenir la infección por *P. carinii* en pacientes alérgicos a las sulfas.

Más de tres meses después del trasplante los pacientes tienen aún riesgo de infecciones por virus varicela zoster y, si tienen EICH crónica, de infecciones bacterianas recurrentes. El virus varicela-zoster suele presentarse como una enfermedad localizada, pero se disemina en la tercera parte de los pacientes. La tasa de casos fatales de infección diseminada por virus varicela-zoster durante los primeros nueve meses después del trasplante es de 33 por ciento, por lo que todos los pacientes infectados durante este periodo deben tratarse con aciclovir para prevenir la diseminación.⁷⁶ Los pacientes con EICH crónica que reciben tratamiento inmunosupresor deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol, penicilina o ambos en forma prolongada para reducir las infecciones bacterianas tardías.

Trasplante de células hematopoyéticas tronco para enfermedades específicas

TRATAMIENTO DE ESTADOS DE INMUNODEFICIENCIA

La experiencia más amplia en el tratamiento de las inmunodeficiencias con trasplante de células hematopoyéticas ha sido en el manejo de la IDCS.⁷⁷ Cuando se usan las técnicas actuales de apoyo, la evolución del trasplante de un donador con HLA idéntico es excelente, con una probabilidad mayor del 90 por ciento de supervivencia a largo plazo [ver tabla 2]. En los pacientes sin donadores compatibles, el trasplante de un padre no totalmente compatible logra el injerto y supervivencia por más de dos años en alrededor de la mitad de los pacientes. La experiencia en el tratamiento del síndrome de Wiskott-Aldrich es mucho más limitada, pero se han observado curaciones en más de la mitad de los pacientes.

Tabla 2 Supervivencia libre de enfermedad después del trasplante de células hematopoyéticas tronco

<i>Enfermedad</i>		<i>Supervivencia libre de enfermedad a cinco años (%)</i>
Leucemia mieloide crónica	Fase crónica	60-70
	Fase acelerada	30-40
	Fase blástica	15-20
Leucemia mieloide aguda	Primera remisión	40-70
	Segunda remisión	30
Leucemia linfocítica crónica		50
Leucemia linfocítica aguda		30-50
Mieloma múltiple		35
Linfoma no Hodgkin	Después de la primera recaída tumores quimiosensibles	40-50
Enfermedad de Hodgkin	Primer tratamiento después del tratamiento estándar	40-70
	Enfermedad avanzada	15-30
Síndromes mielodisplásicos		45
Anemia aplástica severa		>90
Talasemia mayor		70-90
Anemia de Fanconi		50-70
Enfermedad de células falciformes		50-90
Inmunodeficiencia combinada severa		90
Cáncer de mama (enfermedad en estadio IV)		10-30

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMATOPOYESIS NO MALIGNAS

Anemia aplástica

La anemia aplástica puede curarse con el trasplante de médula. El uso de trasplante singénico para tratar la anemia aplástica es un enfoque interesante. Si la anemia fuera causada solo por la falta de células hematopoyéticas tronco normales, se curaría por la infusión de médula de un gemelo idéntico normal. Sin embargo, solo se curaron la mitad de los pacientes en los que se realizó este procedimiento.⁷⁸ En la otra mitad, se

requirió un segundo trasplante, precedido por la administración de inmunosupresores para lograr la curación, lo que sugiere que en muchos casos de anemia aplásica ocurre supresión activa de la hematopoyesis.

El trasplante de hermanos compatibles después de un esquema de preparación de ciclofosfamida en dosis altas y globulina antitimocito, junto con el uso de metotrexate y ciclosporina para la profilaxis de la EICH, es un tratamiento muy eficaz para la anemia aplásica. Los resultados actuales sugieren que se logra una tasa de curación mayor al 90 por ciento [ver tabla 2].⁷⁹ Los resultados usando donadores no compatibles o compatibles no relacionados no son tan buenos, por lo que los pacientes con anemia aplásica y sin un hermano donador deben recibir tratamiento inmunosupresor antes del trasplante.

Talasemia

El trasplante de médula ósea de un hermano con HLA idéntico después de un esquema de preparación a base de busulfán y ciclofosfamida puede curar del 70 a 90 por ciento de los pacientes con talasemia⁸⁰ [ver tabla 2]. Los mejores resultados se logran en los pacientes sometidos al trasplante antes de desarrollar hepatomegalia o fibrosis portal y que han recibido un tratamiento quelante de hierro adecuado. Entre 64 pacientes de un estudio, dos fallecieron por causas relacionadas al trasplante, dos tuvieron recidiva de la talasemia y los otros 60 (94 por ciento) sobrevivieron sin enfermedad.⁸⁰ También puede lograrse una supervivencia prologada con tratamiento quelante agresivo. El tratamiento adecuado de la talasemia continúa siendo tema de intensa controversia.

Anemia de células falciformes

La demostración de que el trasplante era eficaz para la talasemia sugirió que también podía serlo para la anemia de células falciformes. Una oportunidad de demostrar este principio surgió cuando un niño con anemia de células falciformes requirió trasplante por LMA y, durante el tratamiento, se curaron ambas enfermedades.⁸¹

La experiencia en este campo es pequeña pero va en aumento. Entre los primeros 42 pacientes con anemia de células falciformes tratados con trasplante de células tronco, uno falleció como resultado del trasplante, recurrió la alteración en tres y los otros 38 (90 por ciento) sobrevivieron con la hematopoyesis normal del donador.⁸²

Otras enfermedades no malignas

El trasplante de células hematopoyéticas tronco se ha usado con éxito para tratar diversas enfermedades no malignas pero fatales. En este grupo se incluyen trastornos de los leucocitos como el síndrome de Kostmann, la enfermedad granulomatosa crónica, los defectos de actina del neutrófilo, la deficiencia de adhesión leucocitaria y el síndrome de Chédiak-Higashi. Las anemias congénitas, incluyendo la anemia de Fanconi y la de Blackfan-Diamond, también son susceptibles de tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas tronco. La osteopetrosis es un trastorno hereditario congénito causado por la incapacidad de los osteoclastos para resorber hueso. Debido a que los osteoclastos son macrófagos especializados derivados de la médula, no sería sorprendente que también esta enfermedad pudiera tratarse con trasplante. Una última categoría de enfermedades susceptibles de tratamiento son los trastornos de almacenamiento causados por deficiencias enzimáticas, como el síndrome Maroteaux-Lamy, la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hurler y el síndrome de Hunter, entre otros. El trasplante no ha sido universalmente exitoso en

estos padecimientos, pero su administración en etapas tempranas, antes de que ocurra daño en los órganos blanco, aumenta la posibilidad de buena evolución.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MALIGNAS

Leucemia mieloide aguda

El trasplante alogénico de médula cura al 15 a 20 por ciento de los pacientes con LMA que no responden al tratamiento de inducción y, de hecho, es la única forma de tratamiento que puede curar a estos pacientes.^{83,84} Por lo tanto, todos los pacientes de 55 años de edad o menos con LMA recién diagnosticada deben someterse pronto a tipificación del HLA junto con sus familiares para planear el trasplante si falla el tratamiento de inducción. El trasplante alogénico puede curar alrededor del 30 por ciento de los pacientes en segunda remisión y al 35 por ciento de los que tienen una primera recaída no tratada. Estas situaciones son indicaciones claras para el procedimiento porque los resultados son superiores a los alcanzados sin el trasplante.^{85,86} Los mejores resultados con el trasplante alogénico para la leucemia mieloide aguda se obtienen en pacientes trasplantados durante la primera remisión, en los que se ha notificado una tasa de curación del 40 a 70 por ciento [ver tabla 2].

En 14 estudios prospectivos, la tasa de curación con trasplante de médula para pacientes con un hermano HLA compatible varía de 40 a 64 por ciento, mientras que la tasa de curación para los que han recibido quimioterapia y sin un hermano con HLA compatible varía de 19 a 24 por ciento.^{87-90a} Sin embargo, se han logrado adelantos importantes tanto en la quimioterapia como en el trasplante desde que se realizaron la mayoría de estos estudios. Además, no se ha comprobado si el trasplante en la primera remisión es superior a la combinación de quimioterapia inicial seguida del trasplante como tratamiento de salvamento.

En varios estudios de fase II, el trasplante autólogo de médula para pacientes con LMA en primera y segunda remisión dió resultados semejantes a los logrados con el trasplante alogénico.^{91,92} En general, las tasas de recaída después del trasplante autólogo han sido bastante más altas que las observadas con el trasplante alogénico, pero la mortalidad por complicaciones relacionadas con el trasplante es bastante menor. En los pocos estudios en los que se compararon los dos métodos en forma directa, el trasplante alogénico mostró una discreta ventaja de supervivencia.⁹³ El más extenso de estos estudios comparó a 333 pacientes con LMA en primera remisión y encontró una supervivencia libre de enfermedad a cuatro años de 54 por ciento con el trasplante alogénico, 49 por ciento con el autólogo y de 30 por ciento con la quimioterapia continua.⁹³

Leucemia linfocítica aguda

Como en el caso de la LMA, el trasplante alogénico puede curar el 15 a 20 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) que no responden al tratamiento de inducción o en los que se desarrolla enfermedad resistente a la quimioterapia, por lo que estas situaciones representan indicaciones para el procedimiento. Los resultados del trasplante en pacientes en segunda remisión son mejores, con tasas de curación del 30 al 50 por ciento [ver tabla 2]. Sin embargo, la quimioterapia intensiva también puede curar a algunos pacientes que sufren una recaída inicial. Esto es especialmente cierto para niños que recaen más de 18 meses después de la quimioterapia de inducción inicial. Un estudio reciente comparó el trasplante alogénico en 225 niños con la quimioterapia en igual número de niños y encontró una supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 40 por ciento en los pacientes trasplantados comparada con 17 por ciento en los que recibieron quimioterapia.⁹⁴ Los

beneficios relativos del trasplante fueron relativos para todas las categorías de niños. Por lo tanto, puede recomendarse el trasplante alogénico en todos los pacientes con LLA en segunda remisión que tienen donadores apropiados.⁹⁴

El trasplante alogénico para la LLA en primera remisión permite una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en el 40 a 70 por ciento de los pacientes adultos.^{95,96} En un estudio retrospectivo que comparó estos resultados con los alcanzados con la quimioterapia, no pudo encontrarse ninguna ventaja clara de alguno de los tratamientos.⁹⁷ En el estudio aleatorio y prospectivo más extenso publicado a la fecha (que incluyó 572 pacientes), la supervivencia libre de enfermedad a tres años para los que recibieron un trasplante alogénico fue de 43 por ciento, para el trasplante autólogo de 39 por ciento y para la quimioterapia continua de 32 por ciento.⁹⁸ Algunas categorías de pacientes, como los que tienen LLA con cromosoma Philadelphia positivo, pueden beneficiarse del trasplante en la primera remisión.⁹⁹ Los estudios que comparan el trasplante alogénico con el autólogo en la LLA han demostrado en forma constante una tasa más alta de recaídas con el trasplante autólogo, pero mayor tasa de muerte por complicaciones del trasplante alogénico. En general, la mayoría de los investigadores recomiendan usar trasplante alogénico cuando se dispone de un donador adecuado.

Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos suelen considerarse incurables excepto con el trasplante de médula. En algunos pacientes tienen un curso relativamente indolente, y el trasplante puede posponerse hasta que la enfermedad progresa. Sin embargo, una vez que se desarrolla granulocitopenia o trombocitopenia significativas (menos de 1,000 neutrófilos/mm³ o menos de 40,000 plaquetas/mm³, respectivamente) o que la proporción de blastos en la médula excede el cinco por ciento, debe considerarse el trasplante porque sin él la supervivencia esperada es breve. Si se cuenta con un hermano HLA compatible como donador, la posibilidad de supervivencia a largo plazo con el trasplante es de alrededor del 45 por ciento.^{100,101} No se ha establecido la función del trasplante autólogo en los síndromes mielodisplásicos, aunque en la actualidad se está investigando.

Leucemia mieloide crónica

El trasplante alogénico y singénico de médula son las únicas formas de tratamiento que se sabe curan la leucemia mieloide crónica (LMC). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años son de 15 a 20 por ciento para los pacientes trasplantados en crisis blástica, de 30 a 40 por ciento para los trasplantados durante la fase acelerada y de 60 a 70 por ciento para los enfermos trasplantados en fase crónica^{102,103} [ver tabla 2].

El tiempo desde el diagnóstico influye en la evolución del trasplante durante la fase crónica. Los mejores resultados se obtienen en los pacientes trasplantados durante el primer año después del diagnóstico, y los resultados son progresivamente peores a mayor duración de la enfermedad.¹⁰⁴ La exposición previa a busulfán constituye un factor de riesgo adverso para el trasplante.¹⁰⁴ Por lo tanto, es probable que los pacientes con hermanos HLA compatibles y menores de 55 años deban ser trasplantados en cuanto sea posible después del diagnóstico, evitando el uso de busulfán durante la fase crónica. Un pequeño número de pacientes entre 55 y 65 años de edad con LMC ha sido sometido a trasplante con resultados que no son peores que en pacientes más jóvenes.¹⁰⁵

Aunque la experiencia inicial con el uso de trasplantes de donadores no relacionados en la leucemia mieloide

crónica fue significativamente peor que la obtenida con trasplantes de familiares compatibles, estudios más recientes de algunas instituciones demuestran una probabilidad de 65 por ciento de supervivencia libre de enfermedad a tres años.¹⁰⁶

En la actualidad se estudia la utilidad de los trasplantes autólogos para el tratamiento de la LMC. Hasta el momento no existen datos que sugieran que esta técnica permite curaciones prolongadas. Sin embargo, se sugiere que el trasplante autólogo puede retrasar la progresión de la enfermedad.¹⁰⁷ Se requieren más estudios al respecto.

Leucemia linfocítica crónica

El uso de trasplante de médula en la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha recibido poca atención, probablemente por la naturaleza indolente de la enfermedad y su propensión a ocurrir en pacientes de edad avanzada. Entre el pequeño número de pacientes tratados con trasplante alogénico se logró remisión completa en la mayoría, y alrededor de la mitad permaneció libre de enfermedad, aunque el seguimiento ha sido breve.^{108,109} El número de pacientes tratados con trasplante autólogo es aún menor, y su seguimiento muy corto.¹⁰⁹ Se han logrado remisiones completas, algunas de las cuales parecen duraderas. Se requieren más estudios para determinar si el trasplante mejora en forma significativa la evolución a largo plazo de la LLC.

Linfoma no Hodgkin

Los pacientes con linfoma no Hodgkin diseminado de grado intermedio o avanzado que no responden al tratamiento convencional rara vez se curarán sin el trasplante. El tratamiento en dosis altas seguido de trasplante autólogo o alogénico puede curar una proporción importante de estos pacientes. Varios estudios han publicado tasas de curación de 40 a 50 por ciento para pacientes trasplantados después de una recaída inicial y cuyos tumores permanecieron sensibles a la quimioterapia [ver tabla 2].¹¹⁰ En un estudio aleatorio de 216 pacientes, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a cinco años para los pacientes tratados con trasplante autólogo para enfermedad quimiosensible fue de 46 por ciento, comparado con 12 por ciento para los del grupo de quimioterapia ($P=0.001$). Las tasas de curación disminuyen en forma importante una vez que la enfermedad se vuelve resistente a la quimioterapia en dosis convencionales.¹¹⁰ El mal estado general y el mayor volumen tumoral son factores de riesgo adversos adicionales. Como en otras enfermedades, los pacientes trasplantados con médula alogénica tienen menor tasa de recaídas pero mayor riesgo de mortalidad relacionada al trasplante que los pacientes trasplantados con médula autóloga.¹¹¹

Para la mayoría de las categorías de linfoma no Hodgkin de grado intermedio y avanzado la evolución del trasplante alogénico y autólogo es bastante semejante, aunque se ha sugerido que el trasplante alogénico es mejor para los pacientes con linfoma linfoblástico. Varios estudios piloto han comenzado a explorar con éxito el uso del trasplante en la primera remisión.^{112,113} Sin embargo, en dos estudios aleatorios prospectivos el trasplante autólogo en la primera remisión no mejoró la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad prolongada.¹¹⁴ Aún no se sabe si algún grupo específico tendrá un beneficio mayor.

El trasplante de médula para los pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado también se ha estudiado en forma intensa. El 40 a 60 por ciento de los pacientes trasplantados después de que el tratamiento de primera línea ha fracasado sobreviven sin enfermedad a los tres a cuatro años de seguimiento.^{14,115} Sin embargo, se han

observado recaídas tardías en algunos pacientes y aún no se determina la tasa final de curación. En la actualidad se realizan estudios sobre trasplante autólogo para linfoma no Hodgkin de bajo grado en primera remisión.

Enfermedad de Hodgkin

Los resultados del trasplante para la enfermedad de Hodgkin son semejantes a los de la enfermedad no Hodgkin. Una proporción importante de pacientes que no responde a la quimioterapia de primera elección puede curarse con el trasplante de salvamento.^{116,117} Los resultados del tratamiento para la enfermedad de Hodgkin recurrente son mejores si los trasplantes se realizan con una masa de tumor mínima y en buen estado general. En esta situación las tasas de curación son de 40 a 70 por ciento [ver tabla 2]. Como en el caso del linfoma no Hodgkin, se observan tasas menores de recaída pero mayor mortalidad asociada al trasplante con el uso de células tronco alogénicas comparado con células autólogas.^{117,118} No se ha establecido la función del trasplante en pacientes con enfermedad de Hodgkin en primera remisión.

Mieloma múltiple

Cada vez se emplea más el trasplante alogénico de médula para el tratamiento del mieloma múltiple. Las tasas de supervivencia global a cinco años en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento de elección son de 35 por ciento después del trasplante alogénico [ver tabla 2]. Un dato importante es que parece existir una meseta en la supervivencia libre de enfermedad, lo que sugiere que algunos de estos pacientes se han curado.^{119,120}

También se ha estudiado el trasplante autólogo. Existen menos evidencias de que este método cause curación de la enfermedad a largo plazo, por lo menos con las técnicas actuales. Sin embargo, si se emplea antes de que los pacientes tengan una enfermedad verdaderamente resistente puede reducir en forma importante la carga tumoral y en muchos casos causar remisiones completas, por lo menos temporales.¹²¹⁻¹²³ En un estudio aleatorio extenso, el trasplante autólogo realizado poco después de que los pacientes lograron la remisión completa causó una supervivencia libre de enfermedad más duradera y mayor supervivencia global al comparar con la quimioterapia convencional.¹²⁴

Otras neoplasias hematológicas

Se ha demostrado supervivencia prolongada después del trasplante alogénico de médula en pacientes con leucemia de células peludas y varios síndromes mieloproliferativos, pero el número de pacientes publicados es aún muy pequeño.

Neuroblastoma

El tratamiento en dosis altas seguido de trasplante de médula autólogo o alogénico parece curar al 15 por ciento de los pacientes con neuroblastoma recurrente y hasta el 40 por ciento de los pacientes con enfermedad en estadio IV durante la remisión.^{125,126} Estos resultados se consideran superiores a los obtenidos con la quimioterapia convencional, pero no existen estudios aleatorios al respecto.

Cáncer de mama

En las mujeres con cáncer de mama en estadio IV, el tratamiento con dosis altas seguido de trasplante autólogo de médula ósea causa una tasa más alta de remisión completa que la observada con la quimioterapia en dosis estándar. Los estudios en un gran número de pacientes han reportado una supervivencia libre de enfermedad entre dos y cinco años de 10 a 30 por ciento [ver tabla 2].¹²⁷ Aunque estos resultados parecen ser superiores a los alcanzados con la quimioterapia en dosis estándar, se requerirá un seguimiento más prologado y estudios aleatorios para determinar si las pacientes que responden están curadas y si este porcentaje de pacientes realmente es más alto que el observado con la quimioterapia habitual. Con base en los resultados iniciales, cada vez se usa más el tratamiento en dosis altas seguido de trasplante autólogo en pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia después del tratamiento adyuvante con dosis convencionales (v.gr., pacientes con 10 o más ganglios linfáticos positivos). Los resultados preliminares de este esquema de tratamiento son alentadores, por lo que ya se realiza un estudio nacional controlado en los Estados Unidos.^{128,129}

Cáncer testicular

Aunque las dosis de quimioterapia estándar para el cáncer testicular son muy eficaces, el 30 a 40 por ciento de los pacientes no responde a los esquemas convencionales. La quimioterapia en dosis alta con trasplante autólogo de médula ósea permite una tasa de supervivencia libre de enfermedad de alrededor del 20 por ciento en pacientes con enfermedad recurrente avanzada, tasa semejante a la mejor lograda con los tratamientos convencionales.

Bibliografía

1. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation (pt 1). N Engl J Med 292:832, 1975
2. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation (pt 2). Engl J Med 292:895, 1975
3. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL: Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science 241:58, 1988
4. Clark BR, Gallagher JT , Dexter TM: Cell adhesion in the stromal regulation of haemopoiesis. Baillieres Clin Haematol 5:619, 1992
5. Appelbaum FR, Herzig GP, Graw RG, et al: Study of cell dose and storage time on engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in a canine model. Transplantation 26:245, 1978
6. Strauss LC, Rowley SD, La Russa VF, et al: Allitgenic analysis of hematopoiesis: characterization of My-10 antigen expression by normallymphohematopoietic progenitor cells. Exp Hematol 14:878, 1986

7. Alldrews RG, Singer JW, Bernstein ID: Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood* 67:842,1986
8. Berenson RJ, Bensinger WI, Hill RS, et al: Engraftment after infusion of CD34+ marrow cells in patients with breast cancer or neuroblastoma. *Blood* 77:1717, 1991
9. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, et al: Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2804,1992
10. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 320:197,1989
11. McCullough J, Hansen J, Perkins H, et al: The National Marrow Donor Program: how it works, accomplishments to date. *Oncology* 3:63,1989
12. Beatty PG, Hansen JA, Longton GM, et al: Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies. *Transplantation* 51:443, 1991
13. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 328:593,1993
14. Bast RC Jr, De Fabritiis P, Upton J, et al: Elimination of malignant clonogenic cells from human bone marrow using multiple monoclonal antibodies and complement. *Cancer Res* 45:499, 1985
15. Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, et al: Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 325:1525, 1991
16. Rowley SD, Jones RJ, Piantadosi S, et al: Efficacy of ex vivo purging for autologous bone marrow transplantation in the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 74:501,1989
17. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, et al: Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 75:1606,1990

18. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al: Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 341:85, 1993
19. Labopin M, Gorin NC: Autologous bone marrow transplantation in 2502 patients with acute leukemia in Europe: a retrospective study. *Leukemia* 6(suppl4):95, 1992
20. Kessinger A, Annitage JO, Landmark JD, et al: Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 71:723, 1988
21. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA: Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 47:1031, 1976
22. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, et al: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1:1194, 1988
23. Bensinger W, Singer J, Appelbaum F, et al: Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 81:3158, 1993
24. Bensinger W, Longin K, Appelbaum F, et al: Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* 87:825, 1994
25. Pettengell R, Morgenstern GR, Woll PJ, et al: Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis. *Blood* 82:3770, 1993
26. Bensinger W, Weaver CH, Appelbaum FR, et al: Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 85:1655, 1995
27. Körbling M, Przepiorka D, Huh YO, et al: Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* 85: 1659, 1995

28. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al: Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and nonmalignant disease. *Lancet* 346:214,1995
29. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al: Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 64:630,1984
30. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, et al: Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *NEngl J Med* 324:1773,1991
31. Advani R, Chao NJ, Horning SJ, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as an adjunct to autologous hemopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Ann Intern Med* 116:183,1992
32. Nemunaitis J, Buckner CD, Appelbaum FR, et al: Phase I/II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 77:2065,1991
33. Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, et al: Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain* 40:121,1990
34. Bearman SI: The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 85:3005,1995
35. Shulman HM, Hinterberger W: Hepatic veno-occlusive disease. Liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10:197,1992
36. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118:255, 1993
37. Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, et al: A phase I/II study of prostaglandin E₁ for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 84:724, 1993
38. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, et al: Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 80:2458,1992
39. Crawford SW, Hackman RC: Clinical course of idiopathic pneumonia after marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147:1393, 1993

40. Chao NJ , Duncan SR, Long GD, et al: Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 114:145, 1991
41. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Semin Hematol* 28:244, 1991
42. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al: Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 6:813,1988
43. Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, et al: Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biolphys* 10:957,1984
44. Witherspoon RP , Fisher LD, Schoch G, et al: Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 321:784,1989
45. Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al: Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 329:1152,1993
46. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al: Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 12:2527,1994
47. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, et al: Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 12:2535, 1994
48. Rabinowe SN, Neuberg D, Bierman PJ, et al: Long-term follow-up of a phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies. *Blood* 81:1903,1993
49. Torok-Storb B, Fries B, Stachel D, et al: Cytomegalovirus: variations in tropism and disease. *Leukemia* 7:583,1993

50. Knox K, Carrigan DR: In vitro suppression of bone marrow progenitor cell differentiation by human herpesvirus 6 infection. J Infect Dis 165:925, 1992
51. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, et al: Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. Blood 73:606, 1989
52. Torok-Storb B, Simmons P, Przepiorka D: Impairment of hemopoiesis in human allografts. Transplant Proc 19(suppl 7): 33, 1987
53. Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, et al: Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. Blood 76:245, 1990
54. Ferrara JLM, Deeg HJ : Graft-versus-host disease. N Engl J Med 324:667, 1991
55. Sullivan KM: Graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994, p 339
56. Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al: Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. Blood 80:1838, 1992
57. Goldman JM, Gale RP , Horowitz MM, et al: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T -cell depletion. Ann Intern Med 108:806, 1988
58. Martin PJ, Hansen JA, Torok-Storb B, et al: Graft failure in patients receiving T cell-depleted HLA-identical allogeneic marrow transplants. Bone Marrow Transplantation 3:445, 1988
59. Champlin R, Ho W, Gajewski J, et al: Selective depletion of CD8+ lymphocytes for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 76:418, 1990
60. Soiffer RJ, Bossert L, Murray C, et al: Reconstitution of T -cell function after CD8-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Blood 75:2076, 1990

61. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 76:1464,1990
62. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 77:1821,1991
63. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al: Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 28:250, 1991
64. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al: Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 75:2459,1990
65. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al: Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-versus-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 72:546,1988
66. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al: Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 326:1055,1992
67. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326:845, 1992
68. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323, 1993
69. Bensinger WI, Price TH, Dale DC, et al: The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 81:1883,1993
70. Petersen FB, Buckner CD, Oift RA, et al: Prevention of nosocomial infections in marrow transplant patients: a prospective randomized comparison of systemic antibiotics versus granulocyte transfusions. *Infect Control* 7:586, 1986
71. Petersen F, Thomquist M, Buckner C, et al: The effects of infection prevention regimens on early infectious complications in marrow transplant patients: a four arm randomized study. *Infection* 16: 199, 1988

72. Bowden RA, Sayers M, Floumoy N, et al: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med* 314:1006,1986
73. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al: Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 325:1601,1991
74. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 118:173,1993
75. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al: Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for the treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 73:229,1982
76. Meyers JD, Wade JC, Shepp DH, et al: Acyclovir treatment of varicellazoster virus infection in the compromised host. *Transplantation* 37:571, 1984
77. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al: European experience of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 336:850,1990
78. Appelbaum FR, Fefer A, Cheever MA, et al: Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. *Blood* 55:1033,1980
79. Storb R, Champlin RE: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 8:69,1991
80. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al: Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 329:840,1993
81. Johnson FL, Look A T, Gockernan J, et al: Bone marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 312:780, 1984
82. Vermynen C, Comu G: Bone marrow transplantation in sickle cell anemia: the European experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16:18, 1994

83. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP , et al: Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 80:1090,1992
84. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP , et al: Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 9:1570, 1991
85. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al: The treatment of acute nonlymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2:243,1987
86. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al: Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 10:1723, 1992
87. Dahl GV, Kalwinsky DK, Mirro J Jr, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in a program of intensive sequential chemotherapy for children and young adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 8:295, 1990
88. Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, et al. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 10:41, 1992
89. Nesbit ME Jr, Buckley JD, Feig SA, et al: Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the childrens cancer group. *J Clin Oncol* 12:127, 1994
90. Archirbaud E, Thomas X, Michallet M, et al: Prospective genetically randomized comparison between intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 12:262, 1994
91. a. Hewlett J, Kopecky JK, Head D, et al: A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low-dose month1y maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia (AML): a Southwest Oncology Group study. *Leukemia* 9:562,1995
92. Chao NJ, Stein AS, Long GD, et al: Busulfan/ etoposide-initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 81:319,1993

93. Petersen FB, Lynch MHE, Clift RA, et al: Autologous marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in untreated first relapse or in second complete remission. *J Clin Oncol* 11:1353, 1993
94. Zittoun R, Mandelli F, Willernze R, et al: Prospective phase III study of autologous bone marrow transplantation (ABMT) [nu] short intensive chemotherapy (IC) [nu] allogeneic bone marrow transplantation (ALLO-BMT) during first complete remission (CR) of acute myelogenous leukemia (AML): results of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial (abstr). *Blood* 82 (suppl 1):85a, 1993
95. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al: Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 19:1253, 1994
96. Doney K, Buckner CD, Kopecky KJ, et al: Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in first marrow remission. *Bone Marrow Transplant* 2:355, 1987
97. Chao NJ, Fornan SJ, Schnidt GM, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Blood* 78:1923, 1991
98. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, et al: Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med* 115:13, 1991
99. Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 11: 1990, 1993
100. Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al: Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 79:3067, 1992
101. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al: Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia: pretreatment variables and outcome. *Ann Intern Med* 112:590, 1990
102. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 82:677, 1993
103. Charnplin R, McGlave P: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994

104. Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 104:155, 1986

105. Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM, et al: Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 82:2235, 1993 .

106. Clift RA, Appelbaum FR, Thomas ED: Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation (editorial). *Blood* 82:1954, 1993

107. McGlave P, Bartsch G, Anasetti C, et al: Unrelated donor marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia: initial experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 81:543, 1993

108. McGlave PB, De Fabritiis P, Deisseroth A, et al: Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: results from eight transplant groups. *Lancet* 343:1486, 1994

109. Michallet M, Corront B, Hollard D, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases: report from the EBMTG. *Bone Marrow Transplant* 7:275, 1991

110. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Gribben JG, et al: Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 82:1366, 1993

111. Goldstone AH, McMillan AK, Chopra R: High-dose therapy for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *High-Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Armitage JO, Antman KH, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992, p 662

112. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al: Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 10:1690, 1992

113. Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, et al: High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. *Blood* 80:1130, 1992

114. Verdonck LF , Dekker A W, de Gast GC, et al: Autologous bone marrow transplantation for adult poor-risk lymphoblastic lymphoma in first remission. J Clin Oncol10:644, 1992
115. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al: Comparison of autologous bone marrow transplantation (ABMT) with sequential chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in first complete remission: a study on 464 patients (LNH87 protocol) (abstr). Blood 82 (suppl 1):87a,1993
116. Takvorian T, Canellos GP, Ritz J, et al: Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with nonHodgkin's lymphoma with a poor prognosis. N Engl J Med 316:1499, 1987
117. Armitage JO, Bierman PJ, Vose JM, et al: Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. Am J Med 91:605,1991 .
118. Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB, et al: High-dose cytotoxic therapyand bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. J Ciin Oncol8:527,1990
119. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, et al: Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21- year Seattle experience. J Clin Oncoll1 :2342, 1993
120. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. N Engl J Med 325: 1267, 1991
121. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, et al: Phase I study of busulfan and cyclophosphamide in preparation for allogeneic marrow transplant for patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 110:1492, 1992
122. Barlogie B, Gahrton G: Bone marrow transplantation in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 7:71,1991
123. Anderson KC, Barut BA, Ritz J, et al: Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy (or multiple myeloma. Blood 77:712,1991
124. Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, et al: Low-risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support. Blood 80:1666,1992

125. Attal M, Harousseau IL, Stoppa AM, et al: High dose therapy in multiple myeloma: a prospective randomized study of the Intergroupe Francais du Myelome (IFM) (abstr). Blood 84(suppl1):386a, 1994
126. Pole JG, Casper J, Elfenbein G, et al: High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 9:152, 1991
127. Philip T, Bernard JL, Zucker JM, et al: High-dose chemoradiotherapy with bone marrow transplantation as consolidation treatment in neuroblastoma: an unselected group of stage IV patients over 1 year of age. J Clin Oncol 5:266,1987
128. Antman K, Ayash L, Elias A, et al: A phase II study of high-dose cylophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. J Clin Oncol 10:102, 1992
129. Marks LB, Edward C, Halperin EC, et al: Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. Cancer & Leukemia Group B. Int J Rad Oncol Biol Phys 23:1021,1992
130. Peters WP, Ross M, Vredenburgh n, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer .J Clin Oncol 11:1132,1993
131. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al: Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with highdose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. Ann Intern Med 117:124, 1992
132. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al: High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. J Clin Oncol 10:558,1992

Figuras

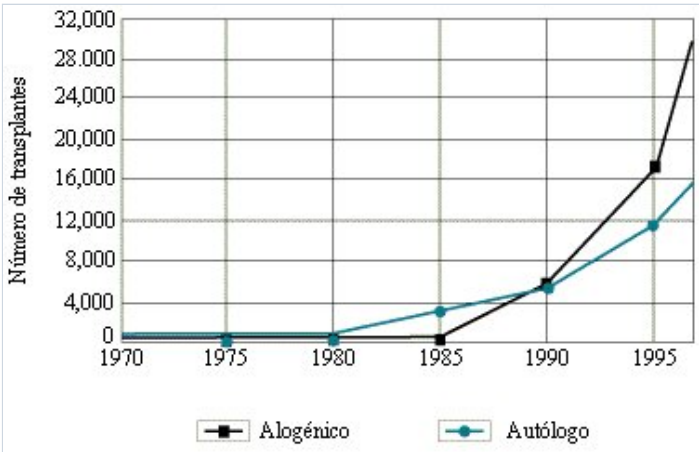


Figura 1 Trasplantes de células tronco realizados de 1970 a 1995 Se muestra el número total de trasplantes de células hematopoyéticas tronco alogénicos y autólogos realizados en todo el mundo de 1970 a 1995, según cálculos del Registro Internacional de Trasplantes de Médula Osea. Los trasplantes alogénicos aumentaron con rapidez desde la formación del Programa Nacional de Donación de Médula en 1987.

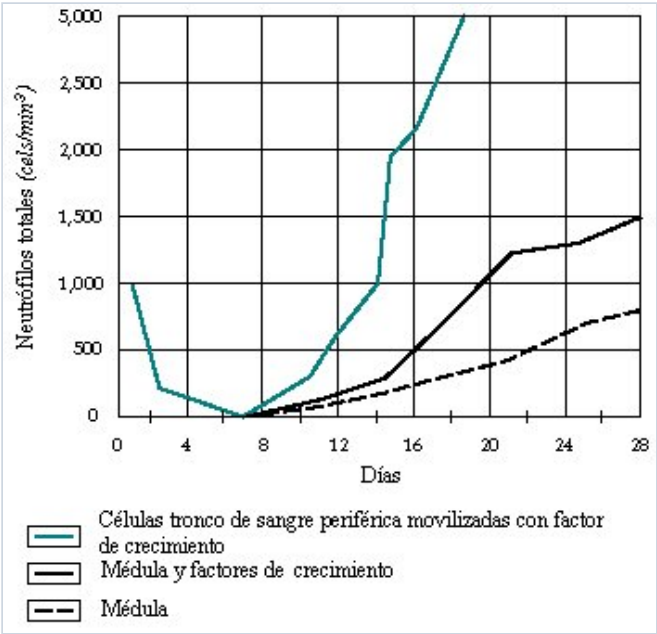


Figura 2 Patrones de recuperación mieloide Patrón típico de recuperación mieloide después del trasplante de células hematopoyéticas tronco usando médula sola, médula más factores de crecimiento mieloide postrasplante y células tronco de sangre periférica movilizadas con factores de crecimiento.

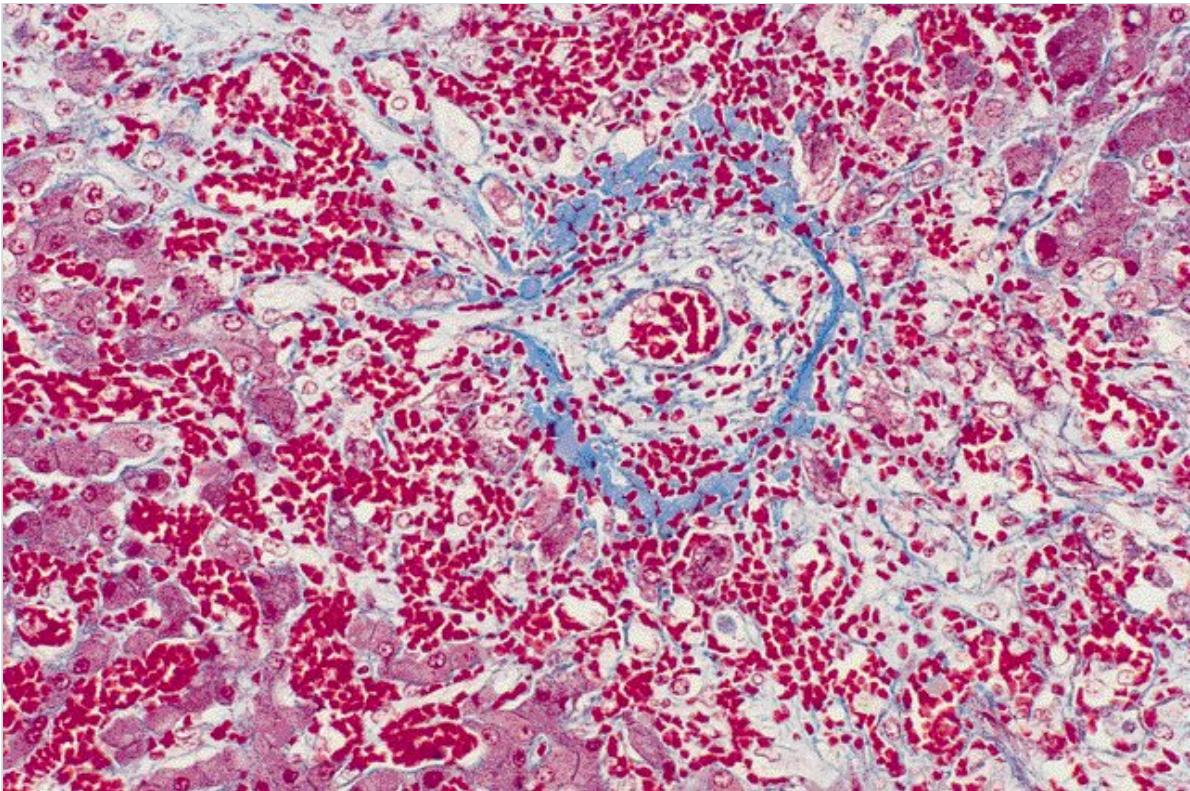


Figura 3 Enfermedad hepática veno-oclusiva Microfotografía de una biopsia de hígado teñida con tricromo que muestra los cambios típicos de enfermedad veno-oclusiva del hígado. Una vena sublobular está delimitada por tejido conectivo denso en la capa adventicia externa. Existe reducción marcada de la luz de la vena y una zona subendotelial engrosada y edematosa que contiene eritrocitos atrapados y matriz extracelular laxa. Los cordones de hepatocitos que rodean a la vena tienen necrosis y los sinusoides presentan hemorragia. El depósito de coagulantes en los sinusoides y en la zona subendotelial de la vena obstruye el flujo de sangre del hígado, produciendo hipertensión sinusoidal y hepatomegalia.

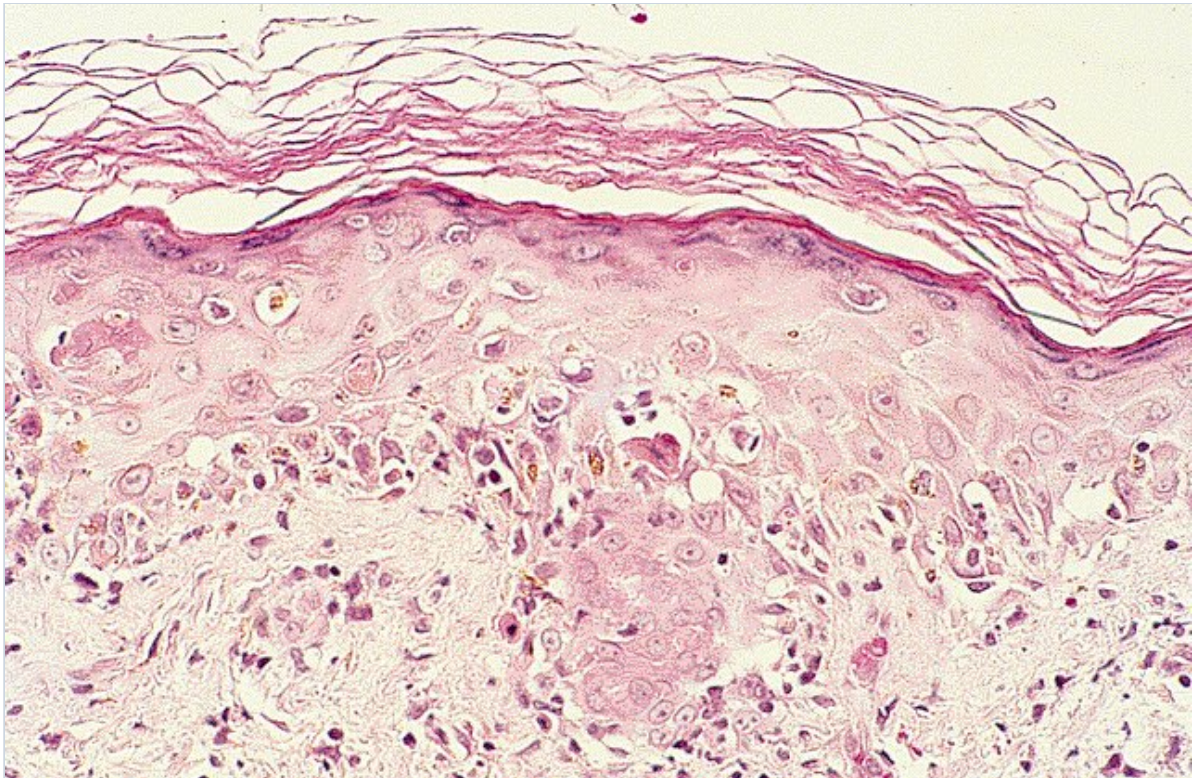


Figura 4 Enfermedad injerto contra huésped en la piel Esta microfotografía de una biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina demuestra las características de la enfermedad injerto contra huésped aguda en la piel. Es evidente tanto edema intercelular (espongiosis) como intracelular (degeneración reticular) en la epidermis inferior. Se observan células mononucleares en toda el área epidérmica junto con muchos cuerpos que han sufrido apoptosis, incluyendo células epidérmicas muertas con citoplasma hipereosinófilico y núcleos basofílicos picnóticos. El proceso inflamatorio ha producido incontinencia del pigmento melanina hacia la dermis papilar, así como bloques burdos intraepidérmicos de melanina, causando hiperpigmentación. Debido a que la apoptosis y el daño a la capa basal son extensos, la epidermis puede formar una escama y quizá desprenderse.