

The background of the cover features a microscopic view of various blood cells. Large, dark red, biconcave disc-shaped cells (erythrocytes) are scattered throughout. Smaller, spherical cells with granules (leukocytes) are also visible. The background is a light blue-green color with faint, overlapping outlines of cells. A large, stylized red shape, resembling a blood drop or a vein, is on the left side of the cover.

TEXTO DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA

Dr. Norberto Quezada Velásquez

2017



Fondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú

"CALIDAD EDUCATIVA EN LA FORMACIÓN MÉDICA" "TEXTO DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA"

Dr. Ciro Maguiña Vargas	:	Presidente
Dr. Jorge González Mendoza	:	Secretario
Dr. Oscar Pamo Reyna	:	Miembro
Dr. Aldo Vivar Mendoza	:	Miembro
Dr. Alberto Zolezzi Francis	:	Miembro
Dr. José Pacheco Romero	:	Miembro
Dr. Gustavo Gonzales Rengifo	:	Miembro

Esta publicación es posible gracias al apoyo del Colegio Médico del Perú a través del Fondo Editorial Comunicacional.

El contenido de esta publicación sólo compromete a los autores y no releja necesariamente la opinión del Fondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú, quien tampoco es responsable de la utilización que se le pueda dar a la presente publicación.

Esta publicación no podrá ser reproducida en su totalidad ni parcialmente sin autorización previa del Fondo Editorial Comunicacional del Colegio.

Editor: Fondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú
Malecón Armendariz Nro. 791 , Miraflores, Lima, Perú. Teléfono 01-21314000

Primera Edición, Mayo 2017
Todos los derechos reservados.

Corrección Editorial: Periodista Beatriz Gonzales La Rosa

Diseño, diagramación e impresión:
LOGARGRAF S.A.C. - logargraf@gmail.com
Av. Argentina 144 - 3er. nivel - Of. D-E-2
Teléfono: 795-1792 Cel. RPM: #998079051

ISBN: 2017-06008

Hecho el Depósito Legal en la
Biblioteca Nacional del Perú N° 2017-06008
Impreso en Lima - Perú, Mayo 2017
Tiraje: 500 ejemplares

***Trabajo dedicado
con todo cariño a mi
esposa, hijos y nietos.***

Presentación

El Dr Norberto Quezada Velásquez, Médico Hematólogo que pertenece a la segunda generación de galenos formados en esta especialidad nos presenta este "Texto de Hematología Clínica" que resume con bastante claridad los conocimientos adquiridos y puestos a la práctica a lo largo de sus más de 30 años de ejercicio profesional en el servicio de Hematología del Hospital Dos de Mayo y en su labor docente en la Facultad de Medicina de San Fernando de la Universidad Mayor de San Marcos.

Este texto puede considerarse como el gran esfuerzo por poner los conocimientos de la Hematología para los médicos en general; una tarea importante desde muchos puntos de vista:

1. El número de Hematólogos, como el de muchas otras especialidades, es insuficiente como para alcanzar la cobertura deseada, siendo importante fortalecer conocimientos y actitudes entre los médicos generales.
2. Los cambios curriculares y la creciente información disponible tiende a limitar el número de horas asignadas en los estudios de Medicina.
3. Los sesgos en la formación de los Hematólogos, que como dice el autor del libro debería abarcar tanto los aspectos de laboratorio como los clínicos (Historia de la Medicina Peruana en el Siglo XX, capítulo de Hematología. Fondo Editorial de la UNMSM, 2000).

El Dr Emilio Crosby en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, el año 1976 y el Dr Norberto Quezada en la Universidad Mayor de San Marcos el año 1982 organizaron los primeros programas de la especialidad de Hematología, formando numerosos hematólogos que pertenecen a la tercera generación de esta especialidad y que aun ejercen labor asistencial y/o docente tanto en la parte clínica, laboratorio o Banco de Sangre. Ambos son discípulos del Dr. César Merino Machuca.

El Dr Merino, discípulo del Dr Alberto Hurtado Abadía fue el primer Médico Hematólogo, se graduó de Médico en 1939, becado por la Fundación Rockefeller se especializó en Hematología en la Universidad de San Luis . El segundo hematólogo fue

el Dr. Cesar Reynafarje, colaborador de Merino y también graduado en la Universidad de San Luis con el Dr. Karl Moore.

El Dr Merino fue uno de los fundadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El Dr Reynafarje siguió laborando en la Facultad de Medicina de San Fernando de la UNMSM. Ambos participaron en importantes investigaciones en las etapas “Cariónica” y de “Altura”, clasificación de la Hematología peruana propuesta por el Dr Norberto Quezada.

El Dr Quezada es protagonista importante de la tercera etapa de la Hematología, la “Académica” y este libro es la culminación de su importante labor docente.

La publicación de este texto por parte del Colegio Médico del Perú ha de servir como motivador para que en esta etapa académica se refuerce no solo la transmisión de conocimientos básicos para la práctica clínica sino también para que se crea las subespecialidades de Hemoterapia y Banco de Sangre, Oncología Hematológica, Hematología pediátrica, entre otras e impulsar el desarrollo de la Hematología en nuestro país.

Finalmente es necesario señalar que el Dr Norberto Quezada fue Coordinador Nacional del Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre y en su período se impulsó la construcción de los primeros Centros Hemodadores, estando funcionando el de Tarapoto. Este ambiente físico extrahospitalario puede considerarse como el primer Banco de Sangre del país funcionando (Lugar donde debe atenderse a los donantes de sangre y donde se preparan los hemocomponentes que luego son distribuidos a los Centros de Hemoterapia) ya que los que tenemos actualmente dentro de nuestros hospitales son básicamente Centros de Hemoterapia o Centros transfusionales (dedicados a la atención de los receptores de sangre), los cuales necesariamente deben estar cerca a los servicios finales.

Dr. Adolfo Julio Vidal Escudero

Médico Hematólogo - Oncólogo
Universidad Peruana Cayetano Heredia

PRESENTACIÓN DEL CMP

El Comité Directivo del **FONDO EDITORIAL COMUNICACIONAL - FEC**, ha decidido auspiciar y financiar la edición de este importante libro, el libro **“HEMATOLOGIA CLINICA”** Autor: Dr. Norberto Quezada Velásquez, el que no sólo cumple con los requisitos de calidad, pertinencia, oportunidad, equidad y respecto que consagran nuestro reglamento, sino que aborda un tema de gran interés en el quehacer médico diario, vivencias y otros de la salud.

Este libro **“HEMATOLOGIA CLINICA”** primera edición, consta de 26 títulos, 465 páginas.

El Decano y el Director General del FEC / CMP, felicita al autor por la claridad y calidad del contenido de los temas presentados. Con esta nueva publicación, el CMP cumple con el deber históricos de colaborar a la difusión del conocimiento, que es la era que estamos viviendo, la cual es fundamental para el desarrollo del individuo y de la sociedad.

Miraflores, Mayo 2017

Dr. Miguel Palacios Celi
Decano Nacional del CMP

Dr. Ciro Maguiña Vargas
Vicedecano Nacional del CMP
Presidente del
Fondo Editorial Comunicacional

Contenido

Introducción-----15

Título I

Embriología del Sistema Hematopoyético-----17

Eritropoyesis. Linfopoyesis. Hematopoyesis Granulocítica Monocítica.

Regulación de la mielopoyesis. Regulación de la Eritropoyesis. Megacariopoyesis

Estructura de la Plaqueta. Eritropoyesis inefectiva. Ciclo Celular. Función de los leucocitos.

Apoptosis-----32

Título II

Clasificación de las Anemias-----38

Clasificación Morfológica

Definición de Anemia

Sintomatología de la Anemia

Título III

Anemias Carenciales-----40

I.-Anemias por Deficiencia de Hierro

Reservas de Fe al Nacimiento

Valores Medios de Hb en diversas etapas de la vida. Absorción de Fe. Rol del Sistema Monocito Macrófago. Pérdida de Fe. Factores Parasitarios y Nutricionales.

Causas de la Deficiencia de Fe. Síntomas y signos. Alteración Faringea. Cambios de la Mucosa Gástrica. Cambios Secuenciales de la Deficiencia de Fe. Deficiencia de Fe en la Infancia- Exámenes de Laboratorio. Tratamiento. Normas de la Alimentación Pediátrica.

II.-Anemias Macrocíticas por Deficiencia de Vit B12-----61

Clasificación de la Deficiencia de vit B12. Fuentes de la Cobalamina y requerimientos Diarios-Absorción de la vit B12

Aspectos Clínicos. Aspectos Inmunes de la Atrofia Gástrica

Otros Tipos de Anemia Megaloblástica-----71

Anormalidad Congénita de Factor Intrínseco. Deficiencia de Transcobalamina II

Deficiencia Congénita del Receptor de la vit B12. Anemia Perniciosa de la Infancia.

Fisiopatología de la Anemia Megaloblástica. Hallazgos de Laboratorio. Otras Causas de Deficiencia de vit B12.

III.- Deficiencia de Folatos-----72

Clasificación de la Deficiencia de Folatos. Ácido Fólico. Fuentes de Folatos.

Requerimientos Diarios. Absorción de los Folatos. Hallazgos de Laboratorio.

Tratamiento de las Anemias Megaloblásticas.

Título IV

Sobre Carga de Hierro-----77

Introducción. Clasificación de la Sobrecarga de Fe

Hemocromatosis Hereditaria

Clasificación de la Hemocromatosis- Patogenia de la Hemocromatosis. Manifestaciones Clínicas. Patología. Diagnóstico. Tratamiento. Siderosis del Bantu. Etiología.

Título V

Anemias Hemolíticas----- 82

Introducción. Hemólisis Intravascular. Hemólisis Extravascular

Clasificación de la Anemias Hemolíticas----- 85

Estructura de la Membrana del hematíe

I.- Anemias Hemolíticas por problemas de Membrana-----85

Proteínas de la Membrana. Defectos de la Membrana y su Asociación con el trastorno hemolítico.

Esferocitosis Hereditaria-----87

Historia. Herencia. Etiología y Patogénesis. Defectos Secundarios de Membrana Rasgos Clínicos. Complicaciones del Síndrome Hemolítico Crónico. Hallazgos de Laboratorio. Tratamiento.

Eliptocitosis Hereditaria-----93

Etiología y Patogénesis. Manifestaciones Clínicas. Hallazgos de Laboratorio. Tratamiento.

Acantocitosis, Estomatocitosis, y Trastornos Relacionados-----95

Síndrome de Estomatocitosis Hereditaria. Síndrome de Rh Nulo. Hidrocitosis Congénita. Ovalocitosis del Sud-Oeste Asiático. Abetalipoproteinemia.

II.- Anemias Hemolíticas por Defectos Enzimáticos-----98

Introducción. Clasificación de las Enzimopatías

Déficit de Piruvato Kinasa (PK)

Mecanismo de la Hemólisis. Curso Clínico.

Déficit de G-6-PD

Historia. Genética. Actividad Enzimática. Prevalencia. Etiología y Patogénesis. Drogas y Anemia Hemolítica. Favismo. Ictericia Neonatal. Curso y Pronóstico Diagnóstico.

Deficiencia de Pirimidina 5 Nucleotidasa

III.- Clasificación de los trastornos de Hemoglobina-----105

Estructura de la Hemoglobina. Hemoglobinas normales.

A. Talasemias-----107

Introducción. Diferencia entre Talasemia y Hemoglobinas Estructurales. Epidemiología de las Talasemias.

Síndromes Alfa-talasémicos

Rasgo Silente de Alfa-Talasemia. Hemoglobina H. Alfa Talasemia Homocigótica

Clasificación de los Síndromes Beta-Talasémicos

Rasgo Talasémico. Talasemia Intermedia. Talasemia Mayor Enfermedad de Cooley
Delta Talasemia. Persistencia de Hemoglobina Fetal. Hemoglobinopatías Talasémicas.
Tratamiento. Quelantes de Hierro.

B.-Problemas de las Hemoglobinas Estructurales-----120

Introducción

Clasificación de las Hemoglobinas Estructurales no Sicking

Hemoglobinas con Elevada Afinidad por O₂. Hemoglobinas con Baja Afinidad por O₂.
Hemoglobinas Férricas. Hemoglobinas M Seudocianosis. Hemoglobinas Inestables.
Hemoglobinas Estructurales.

B) Hemoglobinas Estructurales

Hemoglobina S

Historia. Enfermedad por Hemoglobina S/S. Epidemiología. Rasgos Clínicos
Crisis vaso-oclusiva. Crisis Aplásica. Crisis de Secuestración. Crisis Hemolítica
Otras Manifestaciones clínicas. Anormalidades Óseas. Osteonecrosis. Sistema
Genitourinario. Priapismo. Embarazo. Infarto Cerebral Silente. Síndrome Pulmonar Agudo.
Drogas para el Tratamiento de la HbS/S. Protocolo de Tratamiento con Hydroixúrea. Efectos
Tóxicos de los Quelantes de Fe.

Traito Rasgo de HbSA

Diagnóstico. Otras Hemoglobinas. Hemoglobina C. Curso Clínico. Hemoglobina D. Hb E.

II. Anemias Hemolíticas Adquiridas-----139

Clasificación. Anemias Hemolíticas Aloinmunes. Enfermedad Hemolítica del Recién
Nacido. Historia. Etiología y Patogénesis. Manifestaciones Clínicas. Tratamiento

Anemia Hemolítica Autoinmune-----143

Definición. Etiología y Patogénesis. Clasificación. Epidemiología. Etiología de los
Anticuerpos Calientes. Patogénesis. Clínica de la Anemia Hemolítica por Anticuerpos
Calientes. Hallazgos de Laboratorio. Tratamiento de la Anemia Hemolítica por Anticuerpos
Calientes. Estudios Serológicos. Test de Coombs. Síndromes Criopáticos.-----148

Historia. Clasificación de los Síndromes Criopáticos. Características de las aglutininas y
hemolisinas frías

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna-----160

Definición. Epidemiología. Patogénesis. Aspecto Molecular. Activación del Complemento.
Clasificación de la HPN. Aspectos clínicos. TVP en HPN. Falla de la médula ósea.
Hemólisis. Diagnóstico. Tratamiento. Bibliografía.

Título VI

Trastornos del Grupo HEM-----170

Introducción

Porfirias

Metabolismo del HEM. Biosíntesis del HEM. Clasificación de las Porfirias de Acuerdo a sus Manifestaciones Clínicas.

Porfirias Hepática

Porfiria Delta-aminolevulinica. Porfiria Aguda Intermitente. Coproporfiria Hepática

Porfiria Variegata

Porfirias Cutáneas

Porfiria Cutánea Tarda

Porfiria Eritropoyética

Porfiria Eritropoyética Congénita. Protoporfiria Eritropoyética Congénita. Porfiria Ligada al Cromosoma X.

Patogenia de los Ataques Agudos

Síntomas Comunes a la Porfiria Aguda

Terapia de los ataques Agudos de la Porfiria

Título VII

Neutropenias Congénitas y Adquiridas-----178

Neutropenias congénitas y Cíclicas. Neutropenias cíclicas: Síndrome de Kostmann. Síndrome de Hermansky Podia Tipo 2. Síndrome de Chediak-Higashi. Síndrome de Barth. Síndrome de Cohen.

Neutropenias Adquiridas: Neutropenia Inmune. Neutropenia Neonatal Aloimmune. Neutropenia Autoinmune Primaria. Neutropenia autoinmunes Secundarias.

Drogas que inducen neutropenia. Bibliografía.

Título VIII

Síndrome de Insuficiencia Medular-----180

Introducción. Clasificación.

Falla Medular Heredada

Anemia de Fanconi. Disqueratosis Congénitas- Bibliografía.

Enfermedades Hereditarias Asociadas a una Línea Celular

Anemia de Blackfab-Diamond. Síndrome de Shwachman-Diamond. Trombocitopenia Amegacariocítica. Trombocitopenia con Ausencia de Radio.

Neutropenia Congénita Severa.

Falla Medular Adquirida-----186

Anemia Aplástica. Epidemiología. Etiología y Patogénesis. Telómeros y Falla Medular.

Lesión del Stem-cell. Los Virus. Supresión Inmunocelular. Lesión del Microambiente Celular. Mielopatía Monoclonal. Agentes Tóxicos. Rasgos Clínicos

Hallazgos del Laboratorio. Diagnóstico. Criterios de Clasificación. Tratamiento.

Terapia Inmunesupresora. Bibliografía

Título IX

Síndromes Mielodisplásicos-----197

Incidencia. Epidemiología. Etiología. Patogénesis. Citogenética.

Clasificación

Clínica. Hallazgos de Laboratorio. Sistema Internacional de Pronóstico. Sobrevida y Riesgo de LMA. Bibliografía

Título X

Enfermedades por Depósito de Lípidos-----208

Clasificación. Incidencia de la Enfermedad de Gaucher. Patogénesis de la Enfermedad de Gaucher. Enfermedad de Niemann-Pick. Enfermedad de Tay-Sachs. Síndrome del Histiocito Azul Marino. Bibliografía.

Título XI

Síndrome Mieloproliferativo-----217

Introducción. Evolución del Concepto de Síndrome Mieloproliferativa

.Policitemia Vera-----221

Etiología y Patogénesis de la Policitemia Vera. Citogenética. Anormalidades Citogenéticas. Incidencia. Clínica de la Policitemia Vera. Causas de Muerte. Criterios para el Diagnóstico. Diagnóstico. Hallazgos de Laboratorio. Terapia de la policitemia Vera.

Eritrocitosis Secundarias-----227

Congenitas. Hemoglobina con elevada Captación de O₂. Disminución del 2-3-DFG.

Eritrocitosis Adquiridas

Mal de Montaña o Soroche Agudo. Mal de Montaña Crónico o Enfermedad de Monge. Eritrocitosis por enfermedad Cardio-pulmonar. Síndrome de Pickwick. Eritrocitosis del Fumador. Eritrocitosis Renal. Eritrocitosis por Tumores Cerebrales
Eritrocitosis por Tumores Hepáticos. Enfermedades Endocrinológicas. Bibliografía.

Leucemia Mieloide Crónica-----233

Introducción. Epidemiología. Etiología. Patogénesis. Patología Molecular. Clínica. Hallazgos de Laboratorio. Pronóstico. Tratamiento. Enfermedades Relacionadas con LMC sin Cromosoma Ph. Leucemia Neutrofilica. Leucemia Crónica Monocítica. Leucemia Mielomonocítica Juvenil. Leucemia Crónica Mielomonocítica. Bibliografía

Metaplasia Mieloide Agnogénica o Mielofibrosis-----244

Introducción. Etiología y Patogénesis. Hallazgos Citogenéticos. Manifestaciones Clínicas. Hallazgos de Laboratorio. Manifestaciones Clínicas. Terapia. Bibliografía.

Trombocitemia Esencial-----249

Introducción. Etiología y Patogénesis. Rasgos Clínicos. Hallazgos de Laboratorio. Criterios Diagnósticos. Diagnóstico. Tratamiento. Curso y Pronóstico. Bibliografía.

Título XII

Linfocitosis Secundarias-----253

Introducción. Mononucleosis Infecciosa. Manifestaciones Clínicas. Virus de la Inmunodeficiencia. Bibliografía.

Título XIII

Leucemias Agudas “Mielobástica”-----255

Introducción. Etiología. Patogénesis. Modo de Herencia. Epidemiología.. Clasificación. Rasgos Clínicos. Datos de Laboratorio. Leucemia Hipoplástica. Smoldering Leucemia. Terapia. Bibliografía.

Título XIV

Linfomas-----265

Clasificación

Linfomas no Hodgking-----267

Introducción. Prevalencia. Patogénesis. Clínica de los Linfomas no Hodgking. Etiología. Factores Pronósticos. Tratamiento. Bibliografía.

Precusores de Células B-----270

Leucemia Linfoblástica/Linfoma

Introducción. Etiología y Patogénesis. Rasgos Genéticos. Síntomas. Incidencia con Relación a la Edad. Síntomas. Características de Laboratorio. Características Inmunológicas. Factores de Riesgo en LLA. Tratamiento. Resultados de Sobrevida. Bibliografía

Linfomas de Células B Maduras-----280

Leucemia Linfática Crónica. Introducción. Origen y Naturaleza de LLC. Anormalidades Cromosomiales. Curso Clínico/Factores Pronósticos. Aspectos Epidemiológicos. Genética de la LLC. Telómeros y Telomerasa en LLC. Segundas Malignidades. Fenotipos de Superficie. Sistema de Estadaje. Inmunofenotipo. Tratamiento de LLC.

Leucemia B Prolinfocítica. Linfoma Folicular. Linfoma Nodal Esplénico de la Zona Marginal/células B. Leucemia Hairy-cell. Linfoma Malt- Linfoma del Manto. Linfoma Difuso a Grandes Células B. Linfoma a Grandes Células Mediastinales. Linfoma Intravascular a Grandes Células B. Linfoma de Efusión Primaria. Linfoma de Burkitt.

Linfomas a Células T-----294

Precusores T

Linfoma Linfoblástico T/leucemia Linfoma. Leucemia Prolinfocítica a células T. Leucemia Linfocítica a Grandes Células Granulares T. Leucemia Agresiova aCélulas NK. Leucemia Linfoma del adulto. Linfomas Predominantemente Nodales. Linfoma Angioinmunoblástico a Células T. Linfoma Inespecífico de Células T Periféricas. Linfoma Anaplástico a Grandes Células T. Linfomas Predominantemente Extra Nodal. Micosis Fungoide/Síndrome de Sesary. Linfoma Extranodal NK/ Tipo Nasal Linfoma Hepato-Esplénico gamma/delta. Linfoma T Paniculitis Subcutánea.

Linfoma Hodgking-----305

Introducción. Estadíos de Ann Arborg

Definición de Hodgking. Linfoma Hodgking con predominio de linfocitos de Forma Nodular. Linfoma Clásico. Linfoma Hodgking con esclerosis Nodular. Linfoma Hodgking con Celularidad Mixta. Linfoma Hodgking Rico en Linfocitos. Linfoma Hodgking con Depleción

de Linfocitos. Patogénesis. Presentación Clínica. Factores Pronósticos. Factores de Riesgo en Enfermedad Localizada. Índice de Hasenclever
Tratamiento. Efectos Tardíos del Tratamiento. Bibliografía.

Título XV

Neoplasias Histiocíticas y de Células Dendríticas-----314

Introducción. Clasificación. Patogenia. Sarcoma Histiocítico. Histiocitosis de Langerhans. Sarcoma de células de Langerhans. Sarcoma a células dendríticas interdigitantes. Sarcoma a células dendríticas foliculares/tumor. Sarcoma a células dendríticas. Bibliografía.

Título XVI

Gamopatías Monoclonales-----317

Introducción. Clases de cadenas. Concentración del nivel de inmunoglobulinas

Clasificación de las Gamopatías Monoclonales-----318

Gamopatía de significado indeterminado. Gamopatías malignas.

Mieloma Múltiple-----320

Etiología y patogénesis. Cuadro clínico. Diferenciación entre Mieloma Múltiple y gamopatía de significado indeterminado. Diagnóstico. Evaluación inicial. Factores pronósticos. Tratamiento.

Variantes

Plasmocitoma Solicitario. Leucemia a células plasmáticas. Mieloma no secretor.

Mieloma Indolente. Mieloma Smoldering. Amiloidosis. Síndrome de POEMS. Tratamiento.

Linfoma Linfoplasmático de MO o enfermedad de waldenstron-----329

Clínica. Hiperviscosidad. Hallazgos de laboratorio. Tratamiento.

Enfermedades por cadena pesadas-----330

Enfermedad de Franklin (gamma). Enfermedad de Seligman (alfa). Enfermedad de Forte (Mu). Bibliografía.

Título XVII

Hemostasia-----335

Introducción. Factores que intervienen en la hemostasia. Otros factores involucrados.

Conexión entre los componentes

Factor Tisular. Factor XII. Kininógenos de alto peso molecular. Precalicroina. Factor X.

Factor VIII. Factor de von Willebrand. Factor IX. Factor X. Factor V. Factor II. Factor I. Factor

XIII. Inhibidores de Factor Tisular. Glucoaminoglicanos. Antitrombina III. Cofactor de la heparina. Inhibidor de la proteasa PZ. Proteína C

Trombomodulina. Proteína S. Receptor endotelial de la PC. Proteína unida a C4b.

Proceso de la Coagulación.

Bibliografía.

Título XVIII

Plaquetas-----347

Introducción. Las glicoproteínas. Función plaquetaria.

Clasificación de la patología de las plaquetas

Alteraciones Congénitas-----349

Tromboastenia de Glanzmann. Síndrome de Bernard-Soulier. Plaquetas de tipo pseudo von Willebrand. Alteraciones anormales de la membrana. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Anormalidades de los granulos de la membrana. Síndrome de las plaquetas grises. Anomalia del May-Hegglin. Trombocitopenia amegacariocítica.

Alteraciones adquiridas-----354

Púrpura Trombocitopénica inmune. Trombocitopenia inducida por drogas. Trombocitopenia inducida por heparina. Púrpura trombótica trombocitopénica. Síndrome Urémico hemolítico. Bibliografía.

Título XIX

Púrpuras Vasculares-----369

Definición. Clasificación. Púrpura Vascular hereditaria. Enfermedad de Rendú-Osler Weber. Púrpuras adquiridas. Púrpuras del escorbuto. Púrpura de Schonlein-Henoch. Púrpuras medicamentosas. Púrpuras infecciosas. Púrpura por Heparina. Púrpura Senil. Bibliografía.

Título XX

Defectos de los Factores de Coagulación-----373

Deficiencia del Factor II. Deficiencia del Factor VII. Deficiencia del Factor X. Deficiencia del Factor V. Deficiencia combinada del Factor V y VIII. Bibliografía.

Enfermedad de von Willebrand-----377

Definición de Enfermedad de von Willebrand. Características de Enfermedad de von Willebrand. Clasificación de enfermedad de von Willebrand. Manejo de los pacientes. Efectos secundarios. Otras terapias. Terapias transfusionales. Bibliografía.

Hemofilias-----385

Definición. Estructura del factor VIII. Etiología y patogénesis. Genética. Detección de las portadoras. Manifestaciones clínicas. Complicaciones crónicas de la hemofilia. Hemofilia adquirida. Exámenes de laboratorio. Inhibidores. Tratamiento. Bibliografía.

Título XXI

Estados Hipercoagulables-----396

Factores genéticos trombofílicos. Factor V de Leiden. Protrombina 20210A. Deficiencia de Proteína C. Deficiencia de Proteína S. Antitrombina. Defecto de la trombomodulina. Inhibidor del factor tisular.

Otros defectos de proteínas anticoagulantes

Incremento de los factores de coagulación. Hiperosmocistinemia.

Otros factores-----400

Cáncer. Grupos Sanguíneos. Contraceptivos orales. Cirugía y trauma.

Síndrome Antifosfolípico-----404

Bibliografía.

Título XXII

Trombosis Venosa y Arterial-----410

Introducción. Patogénesis de la trombosis. Activación del endotelio. Activación de los factores de coagulación.

Título XXIII

Anticoagulantes-----416

Introducción

Anticoagulantes orales

Aspectos e la terapéutica anticoagulante. Efectos secundarios de los anticumarínicos.

Drogas que inhiben la función plaquetaria.

Las heparinas-----419

Drogas trombolíticas. Hirudina. Estreptoquinasa. Uroquinasa. Activador tiular del

Plasminógeno-----421

Bibliografía.

Título XXIV

Trombosis Venosa y Embolia Pulmonar-----423

Trombosis. Factores de Riesgo-----425

Síntomas y signos de la embolia pulmonar-----427

Diagnóstico con Ultrasonografía. Diagnóstico con Ultrasonografía y dimero-D

Diagnóstico diferencial del embolismo pulmonar

Diagnóstico de embolia pulmonar

Diagnóstico de exclusión de embolia pulmonar

Tratamiento del tromboembolismo venoso

Filtros de vena cava. Trombectomía venosa. Trombolisis.

La terapia anticoagulante

Profilaxis del tromboembolismo venoso

Coagulación intravascular diseminada-----435

Definición. Condiciones clínicas asociadas con CID. Epidemiología. Patogénesis.

Diagnóstico. Tratamiento. Bibliografía

Título XXV	
Complicaciones hematológicas del embarazo -----	440
Título XXVI	
Hemoterapia -----	449
Historia de la transfusión sanguínea	
Sistemas de los grupos sanguíneos -----	450
Los grupos sanguíneos	
El sistema ABO	
Herencia del sistema ABO. Características del sistema ABO. Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO.	
Sistema Rh	
Compatibilidad de los sistemas ABO y Rh-----	457
Hemoterapia -----	459
Donante. Extracción. La transfusión.	
Hemovigilancia -----	462
<i>Infecciones transmitidas por transfusiones. Complicaciones inmunes. Bibliografía.</i>	

Introducción

Mi participación en la hematología a través de 40 años, en el Hospital dos de Mayo, como docente principalmente de la Universidad Mayor de San Marcos, en la San Martín de Porres y Científica del Sur, me ha permitido comprobar la necesidad, que existe para consultar un texto sobre hematología, que nos pueda servir como referente, para cubrir nuestros conocimientos sobre esta especialidad.

Este texto, tiene como finalidad, proporcionar un conocimiento básico, de esta rama de la medicina, que les permita a los alumnos, residentes y médicos internistas, tener a la mano un texto sencillo que logre identificar síntomas y signos y orientar el diagnóstico en forma correcta y oportuno. Porque muchos pacientes hematológicos concurren en primera instancia a los médicos internistas, lo que permitirá tener una visión amplia de la clínica hematológica, aproximándolos a un diagnóstico inicial adecuado.

Título I. Embriología del sistema hematopoyético

La embriología del sistema hematopoyético se puede dividir en tres etapas: una fase mieloblástica, la fase hepato esplénica y fase medular.

El inicio de la hematopoyesis se realiza en el pedúnculo del tronco del saco vitelino, con una estructura de apenas unos milímetros, estas formaciones, inician su función a las dos semanas de la embriogénesis humana, en este momento, un grupo de células mesenquimales, del saco de Yolk, se reúnen constituyendo los "islotos sanguíneos", posteriormente las células periféricas de dichos islotos se juntan, para constituir el primitivo sistema vascular y las células centrales flotan, dentro del plasma embrionario diferenciándose en las llamadas stem-cell, del saco de Yolk. A partir de estas células, se dará origen al sistema hematopoyético y algunas de estas stem-cell, se diferenciarán en los primitivos eritroblastos, en estas células tempranas se inicia, la formación de las llamadas hemoglobinas embrionarias, como las Gower I y II, la Fetal. Estos eritroblastos iniciales, son diferentes a los pronormoblastos de la MO adulta, ya que ellos no maduran a eritrocitos.

Alrededor del tercer mes de la vida embrionaria, las stem-cell del saco de Yolk migran al hígado, iniciando la producción de las células hematopoyéticas, pero con una contribución adicional por el bazo, ganglios linfáticos y timo.

La hematopoyesis puede persistir en el hígado hasta el momento del nacimiento, el bazo es el órgano linfóide que tiene actividad hacia el tercer mes o cuarto mes de la vida fetal.

En el quinto mes la MO, es sitio exclusivo de granulocitos y megacariocitos. Pero la eritropoyesis sigue comandada por el hígado y recién al final del tercer trimestre la MO, es la mayor fuente de la hematopoyesis. Figura n° 1.

Al momento del nacimiento, la hematopoyesis medular ocurre en casi todos los huesos, pero los huesos planos como; esternón, costillas, cráneo, vértebras y innominados, retienen su actividad a lo largo de la vida, en cambio; progresivamente la hematopoyesis va disminuyendo en los huesos largos, para quedar localizadas en las porciones distales, pero cuando existe necesidad de una mayor demanda de eritrocitos, por un incremento exagerado de la destrucción de los mismos, estos espacios se vuelven a repoblar, como es el caso de las anemias hemolíticas crónicas, ejemplo las talasemias, etc. En el adulto normal la hematopoyesis es exclusivamente medular.

Dentro de la filogenia, la evolución del sistema hematopoyético varía en cuanto a su localización y conformación, así los Amphioxus y otros cordados primitivos carecen de eritrocitos. Algunos invertebrados tienen la hemoglobina en solución plasmática. Los reptiles, pájaros y peces, sus eritrocitos son nucleados y contienen ribosomas metabólicamente activos.

También, varía el centro de formación de los eritrocitos en las diferentes especies, en los anfibios y teleosteos es el riñón y las gónadas en algunos peces.

Estas células primitivas que dan inicio a la hematopoyesis, son conocidas como stem cell, y pueden ser definidas por dos propiedades: se autorenewan y son de multilínea, es decir, que pueden convertirse en otras células hematopoyéticas, dando origen a los diversos tipos de células hematopoyéticas. De esta manera que pueden mantener su larga vida, por su habilidad para hacer copias de ellas mismas o de otras células.

En consecuencia, existe una célula Totipotencial hematopoyética, caracterizándose por su capacidad de autoduplicación y diferenciación, en algún momento de la vida, de las células totipotenciales hematopoyéticas, se definen en un programa de diferenciación, continuando en una sola línea y la progeie desarrolla funciones en relación con esta diferenciación.

La MO moviliza las células periféricas y el cordón umbilical representa la mayor fuente de células stem-cell transplantables. En consecuencia, en el adulto la hematopoyesis es exclusivamente medular, pero hay situaciones patológicas, en las que se vuelve activar la hematopoyesis extra medular, como en el caso de la metaplasia mieloide agnogénica, en la que aparece hematopoyesis en otros órganos y esto ocurre fundamentalmente en el bazo y el hígado, pero el timo jamás reasume una función embriológica relacionada con la hematopoyesis.

En conclusión podemos decir que la hematopoyesis es el producto de la concatenación de una serie de funciones, que se inician a nivel celular, incluyendo duplicación, diferenciación y maduración y que dan por resultado células funcionalmente activas.

La duplicación trae como resultado el incremento del número de células en una forma exponencial, de las que se iniciaron por la diferenciación, dando origen a un conjunto de acciones genéticas, permitiéndole a la célula sintetizar productos específicos, que determinan un tipo de función.

La maduración corresponde a una secuencia de actividades bioquímicas y morfológicas, que son continuación de los cambios iniciados por la diferenciación, confiriéndole una capacidad funcional definitiva.

Los factores de crecimiento celular son necesarios, por su capacidad de estimular las diferentes células hematopoyéticas.

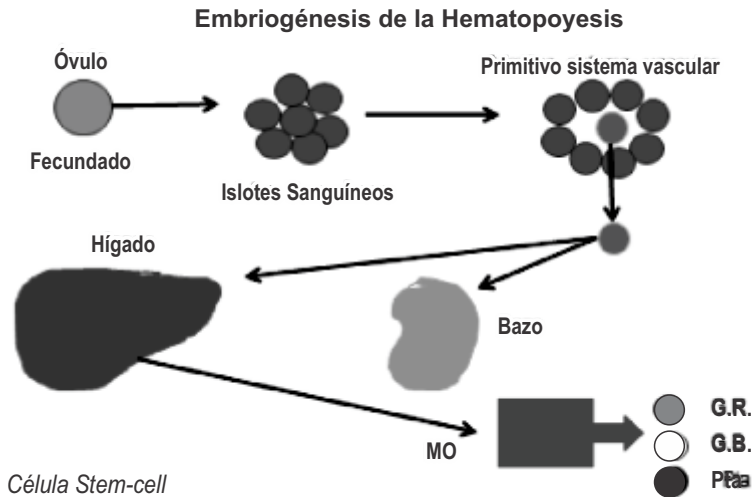


Figura n° 1

El proceso por el cual estas stem-cell multipotenciales forman linajes restringidos de células progenitoras, comprometidas para generar y madurar una progenie, de los ocho mayores linajes de células, que involucran no solo el control en la formación de un número muy grande de células, de cada stem-cell, sino que también se generan una serie compleja de eventos celulares que incluyen, diferenciación, maduración, control de liberación de las células maduras y a menudo otras funciones de activación en los tejidos, factores de crecimiento, interleucinas y la función de control de la supervivencia de las células.

Un método lógico de regulación de tales eventos complejos, presupone la participación de múltiples reguladores hematopoyéticos, más de 25 han sido perfectamente documentados. Cada uno de estos reguladores, tienen acción sobre una célula o en más de una línea celular. A pesar de estos sistemas reguladores, la hematopoyesis en el adulto está restringida a la MO y al bazo, porque las células especializadas del estroma en estos órganos, juegan un papel muy importante en mantener el equilibrio periférico de la sangre (1).

La mayoría de las stem-cell tienen la morfología de linfocitos pequeños, con una proporción de 1/100,000 en la MO, siendo capaces de transformarse en progenitores comprometidos, con determinado linaje y de autoperpetuarse, pero este último mecanismo no es muy bien conocido.

Las stem-cell no pueden ser estimuladas para proliferar, por simples reguladores hematopoyéticos, pero si responden a los reguladores, en combinación con los factores estimulantes. Teniendo además, una capacidad para generar células progenitoras, las que son comprometidas con un linaje celular determinado. Pero las stem-cell, característicamente; no pueden ser estimuladas por un regulador para producir un componente hematopoyético, si no que ellas responden a la combinación de tales reguladores, como los factores estimulantes de las colonias, IL-6, IL-11 y IL-12.

Como está bien documentado, los factores estimulantes del crecimiento y reguladores hematopoyéticos, no son simples estímulos para la proliferación celular, si no que también tienen acción en la diferenciación, maduración, supervivencia de las células y activación funcional de las células (2) (3).

En realidad, los factores de regulación hematopoyética, no son simplemente estimulantes para la proliferación celular, sino que también tienen acción sobre la diferenciación a células comprometidas, inducen maduración, intervienen en la supervivencia de las células y en la activación funcional de las células maduras.

Los reguladores hematopoyéticos, por ejemplo, difieren de las hormonas, porque son producidos por múltiples células y en diversas localizaciones del organismo, y son capaces de producir uno o más factores estimulantes. Estas células incluyen: células endoteliales, células del estroma, fibroblastos, macrófagos y linfocitos.

El hueso posee un foramen por el cual penetra la arteria nutriente, constituyendo la arteria central, dando brazos radiales la que se van bifurcando en ramas cada vez más pequeñas para terminar en los sinusoides, los que se conectan con la vena central. Entre sinusoides y sinusoides se genera un espacio que se conoce con el nombre de espacio sinusoidal, es allí donde se desarrolla la hematopoyesis.

Los sinusoides están constituidos por tres capas; la endotelial hacia adentro, la membrana basal y las células reticulares adventiciales hacia fuera.

Las células de la red vascular expresan CD31, CD34, y CD105, pero carecen de moléculas de adhesión intercelular ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 o moléculas de adhesión leucocitaria ELAM-1 y E-selectina.

Compartimientos de la médula ósea

En la MO se pueden señalar tres compartimientos celulares:

- Microambiente medular

Formado por: fibroblastos, mastocitos, adipocitos, células endoteliales, macrófagos, osteoblastos y osteoclastos.

- Compartimiento hematopoyético

Este compartimiento hematopoyético, comprende a las células progenitoras/stem-cell, con su capacidad de autoperpetuación y diferenciación, las células precursoras comprometidas con las diferentes series celulares, hasta su completa maduración antes de su pasaje a la circulación.

- Compartimiento de las células accesorias

Comprende las diferentes subpoblaciones de linfocitos T, células NK, Linfocitos B y monocitos.

Modelo de la Hematopoyesis de McCulloch y Till

Este modelo trata de explicar el proceso de la hematopoyesis, a través de un prototipo, que representa al órgano hematopoyético, en tres etapas, por medio de una figura trapezoidal, que describe el crecimiento exponencial, que ocurre durante la proliferación.

El patrón está dividido en tres compartimientos, la figura representa el órgano hematopoyético, la dirección de los márgenes hacia ambos lados, en forma oblicua, indican la expansión exponencial, que se produce a nivel celular durante la proliferación.

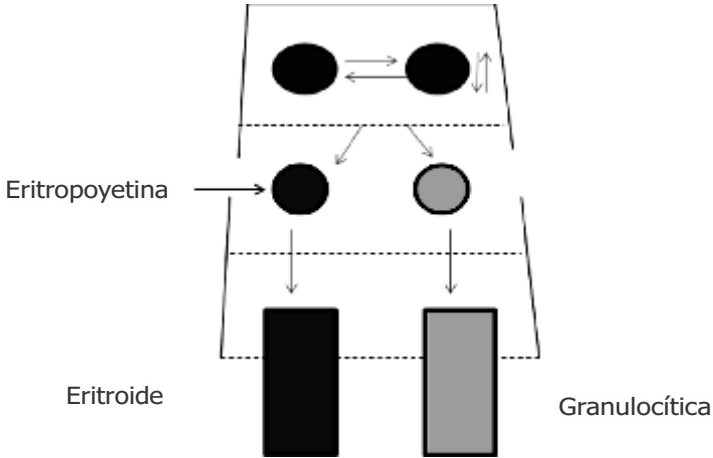
El compartimiento superior, es el más angosto y correspondería a las células stem-cell pluripotentes, este compartimiento solo se comunica hacia el segundo compartimiento, porque sus bordes, el superior y los laterales son cerrados, es decir que no reciben estímulos externos. Dentro de él se encuentran las stem-cell pluripotentes, las cuales se encuentran en dos estados funcionales, la mayoría de ellas están en reposo y el resto en actividad, las que se renuevan a sí mismas, por ser stem-cell, por su característica de autoperpetuarse y diferenciarse hacia otro tipo de células.

De este primer compartimiento, pasan algunas al segundo compartimiento, denominado de las células comprometidas, donde son irreversiblemente transformadas en progenitores comprometidos con la linfopoyesis, eritropoyesis y progenitores comprometidos con la granulopoyesis. Este segundo compartimiento está en conexión con influjos externos, por eso a nivel de sus paredes laterales, presentan una abertura, que señala el ingreso de sustancias como la eritropoyetina, la que regula la eritropoyesis junto con la IL-9, así como también leucopoyetina y trombopoyetina.

De este segundo compartimiento, las células pasan al tercer compartimiento, que corresponde a la zona de diferenciación y maduración, éste es, el compartimiento que vemos cuando hacemos una punción de MO. Luego de alcanzar su maduración, las células son liberadas a la circulación figura n°2. Podría llamar la atención, porque el esquema solamente señala dos líneas celulares, la eritroide y la granulocítica, pero esto es explicado a continuación.

Figura 2

Esquema de McCulloch y Till



Genealogía de las células hematopoyéticas

La hematopoyesis puede ser definida como una serie de fenómenos que se interconectan a nivel celular, dando la autoduplicación y continuando con la diferenciación y maduración para terminar con la formación de células funcionales. Se considera la diferenciación, como una secuencia de hechos genéticos, que permiten a la célula sintetizar determinados productos, confiriéndole potencialidad para determinada función. La maduración es la secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos iniciados por la diferenciación.

Tanto las células del estroma como las hematopoyéticas tienen un precursor común que es la célula totipotencial hematopoyética (4).

Los factores de crecimiento, tienen la habilidad para mantener el transporte e integridad de la membrana celular, tanto para las células progenitoras como a los granulocitos y macrófagos maduros.

La hematopoyesis es regulada por una combinación de controles celulares del estroma y una gran serie de factores ordenadores, capaces de actuar localmente o sistémicamente.

El proceso por el cual la stem-cell multipotente, forma un linaje de células comprometidas, que generan y maduran ocho linajes de células, involucran no solo la formación controlada, de un gran número de células de cada stem-cell, sino también un complejo de eventos celulares,

como diferenciación, inducción de la maduración, control de la liberación de células maduras y a menudo activación funcional en los tejidos.

Un método lógico para la regulación, implica el uso de una serie de reguladores, cada uno controlando el complicado aspecto de esta biología. Múltiples reguladores hematopoyéticos, que han sido documentados hasta ahora se cuentan en 25, como controladores de la hematopoyesis.

Cada uno de estos reguladores tienen acción en una o más de una línea celular, pero son seis a ocho reguladores, los que tienen acción conocida en un solo linaje celular, sin embargo, cada regulador exhibe polifuncionalidad y son capaces de controlar más de un aspecto de la biología de las células hematopoyéticas.

A pesar de de la existencia de estos sistemas reguladores, la hematopoyesis del adulto está restringida a la MO y Bazo. Debido que en estos órganos existe un estroma celular que juega un rol especializado en el sostenimiento y regulación de la hematopoyesis.

Durante la temprana diferenciación del las stem-cell, las células hematopoyéticas son derivadas de precursores CD45 que coexpresan CD31 y CD34 como marcadores de superficie (5)

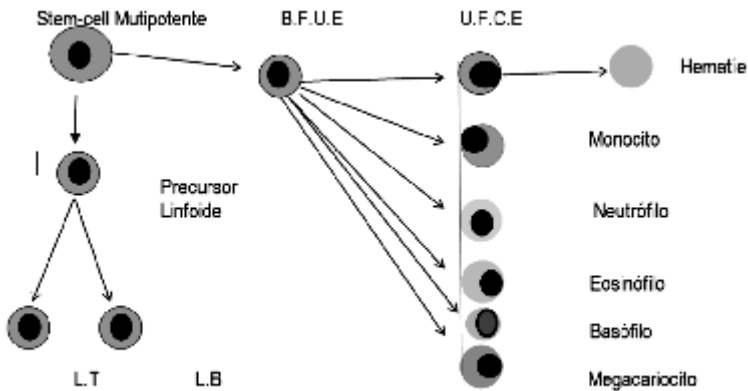


Figura n°3

Eritropoyesis y su Regulación

Por definición de stem-cell, sabemos que estas células son capaces de diferenciarse y autoperpetuarse, una de estas células se diferencia al linaje eritroide, para dar origen a varios niveles de maduración del eritrocito y de otras estirpes.

Para llegar al estadio de eritrocito, las células precursoras pasan por cuatro divisiones celulares, en cerca de cuatro días, durante las cuales se producen cambios a nivel nuclear y citoplasmático. Cada división de la célula lleva a una más pequeña, empezando de cerca de 25 um, disminuye a 9 um y el eritrocito maduro mide 7.5 um. Esta disminución del volumen se debe a la reducción del núcleo y al final la expulsión del mismo.

El citoplasma de los pronormoblastos es rico en polirribosomas e interviene activamente en la síntesis de proteínas, poseen aparato de golgi y mitocondrias, con el colorante (Wright) muestra marcada basofilia. Con la maduración, el contenido de hemoglobina del citoplasma se incrementa, manifestando un cambio de coloración, de azul del normoblasto basófilo a un color lavanda en el normoblasto policromatófilo y a naranja rosada en el normoblasto ortocromático.

En los estados tempranos de maduración nuclear, la cromatina, está suelta reunida en pequeños agregados, con presencia de nucléolo. Conforme la maduración progresa, la cromatina nuclear se aglutina, condensándose y haciéndose más basófila, por un proceso llamada picnocitosis, y a nivel de la cuarta división maduracional, la picnocitosis, comprime al núcleo y logra eyectarlo dejando sin núcleo al ortocromático posteriormente se transforma en reticulocito, conservando algunas fibras de cromatina, las que se ponen de manifiesto con el azul brillante de cresil y manteniendo una difusa basofilia, la que se conoce como policromatofilia y al final el reticulocito alcanza la circulación, existiendo en la sangre normal hasta un 2% de reticulocitos, la maduración del reticulocito a eritrocito tarda de 24 a 48 horas. Durante este tiempo las mitocondrias y los ribosomas desaparecen figura n°4.

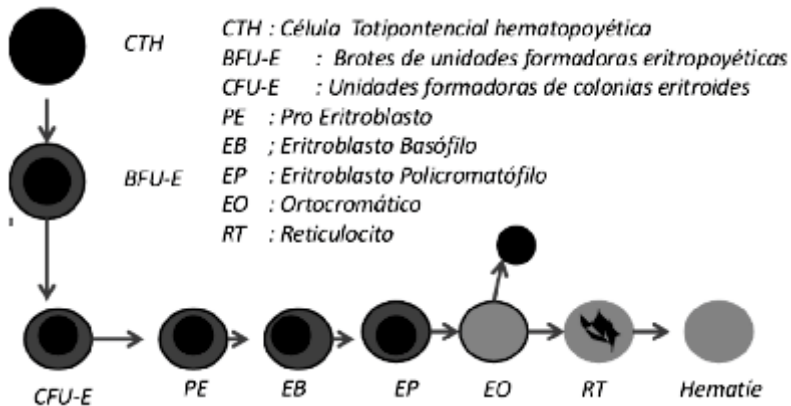


Figura n° 4

Los progenitores eritroides, por medio de diversos sistemas de cultivo, han demostrado que estas células mantienen diferente potencial proliferativo. Los progenitores eritroides más primitivos son denominados unidades formadoras de brotes eritroides (BFUE) los cuales tienen una alta tasa de proliferación en respuesta a las citocinas, mientras que los precursores eritroides más maduros, denominados unidades formadoras de colonias eritroide (CFUE) tienen un limitado potencial de proliferación. Estos progenitores son los que dan origen a precursores eritroides como proeritroblastos, eritroblastos basófilos, policromatófilos, ortocromáticos, reticulocitos y hematías.

El mecanismo por el cual se regula toda esta diferenciación, está controlado por la cantidad de transporte de O₂ a los tejidos, producto de la concentración de la oxihemoglobina en los hematías. Cuando el O₂ disminuye, la eritropoyesis se incrementa, lo que quiere decir que el O₂ es el sensor de la eritropoyesis figura n° 5.

Cuando esto ocurre, el riñón produce la eritropoyetina unida a un lípido, ya en el plasma se separa y deja a la eritropoyetina libre, para actuar sobre las células stem-cell de la MO, junto con la IL-9.

Los eritrocitos tienen un tiempo de vida de 120 días, desde el momento que salen a circulación de la médula ósea, hasta que son fagocitados y destruidos en el bazo a nivel del sistema retículo endotelial.

Pero existe otra medición del tiempo de vida, denominado tiempo de vida media T/2, que se determina con un isótopo radioactivo, el Cr51, el cual al introducirse en el eritrocito lo marca radioactivamente, a los 10 minutos se toma una muestra de sangre y la radioactividad presente, se considera el 100% y cuando la radioactividad llega al 50%, determina el tiempo de vida media cuyo valor normal, se considera entre 25 y 30 días, en los casos de destrucción de los eritrocitos los valores están por debajo de esta cifra lo que se considera como actividad hemolítica. Figura nº4

A lo largo de esta ruta de diferenciación de la eritropoyesis, la principal citocina es la eritropoyetina (EPO), que actúa como reguladora de la eritropoyesis y es producida por las células renales.

La principal actividad de la Eritropoyetina (EPO), está dada por el control de la producción de las células eritroides, a través de la diferenciación y maduración y supervivencia de estas células, en la que el O₂ actúa como sensor, es decir cuando disminuye la tensión del O₂ hay un incremento en la producción de eritropoyetina la que va actuar a nivel de la MO.

En las células progenitoras tempranas (BFU-E), la EPO actúa como un agente mitótico y promueve la proliferación, mientras que en los agentes progenitores tardíos (CFU-E), actúa como un agente de supervivencia. Es importante anotar que además de la EPO, citocinas como interleucina 3 (IL-3) trombopoyetina (TPO) ligada a la tirosina Fet 3 (FLT-3L) y el factor de células seminales (SCF) intervienen en la eritropoyesis siendo capaces de sinergizar con la EPO y regular la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras y precursores eritropoyéticos.

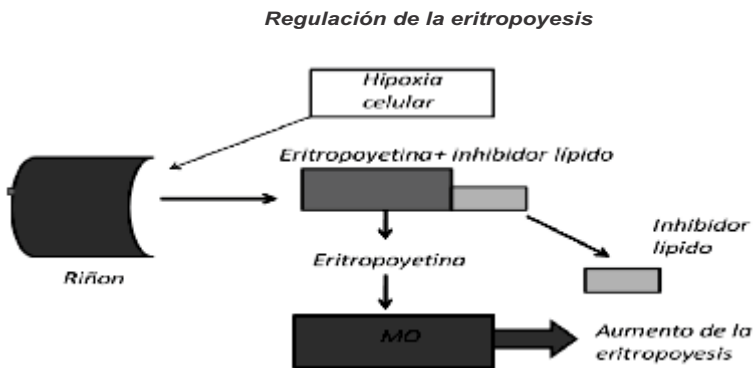


Figura nº 5

La Linfopoyesis

La linfopoyesis corresponde a la producción de células de linaje linfoide: linfocitos B, Linfocitos T y células NK y algunas categorías de células dendríticas, que están sometidas a un proceso dinámico y complejo, determinado por factores intrínsecos y medio ambientales, dirigen su diferenciación de los progenitores linfoides, células Stem-cel troncales.

Estudios de laboratorio y otros indican que la proliferación de los progenitores hematopoyéticos primitivos, son regulados por la interacción de grupos de citosinas: IL-6, factor estimulante de las colonias granulocíticas (G-CSF), factor inhibidor de la leucemia (LIF), IL-11 y IL-12 forman un grupo de citocinas que trabajan sinérgicamente con IL-3, IL-4 y factor estimulante de las colonias granulocíticas macrófagos (GM-CSF), como soporte para la proliferación de células progenitoras multipotenciales (6).

Sin embargo, la identificación de la combinación de citosinas, las cuales podrían permitir la proliferación de factores linfopoyéticos, es difícil de precisar. Hay evidencia definitiva, comprobando la existencia de células stem-cell linfopoyéticas, las que fueron encontradas por medio de estudios, usando marcadores retrovirales en stem cell de ratón (7).

Está bien establecido, que la diferenciación del linaje linfoide progresa gradualmente en la MO, desde progenitores muy primitivos con potenciales múltiples, hasta precursores restringidos en su diferenciación pero, incrementando su función especializada. A partir de las células stem-cell pluripotentes, se originan dos células stem-cell, una de ellas va a dar origen a la serie linfoide, formando dos estirpes celulares la de los linfocitos B y los linfocitos T y células NK figura n° 6.

A lo largo de este proceso, la transcripción del locus de la enzima que recombina, los segmentos genéticos VDJ de la inmunoglobulina y del TCRIa recombinasa RAG1, marcan a los progenitores linfoides más primitivos del ratón, denominados ELPs (progenitores linfoides tempranos).

Estos ELPs, en cuanto se refieren a sus marcadores de superficie, factores de transcripción y tiempo que requieren para la diferenciación, poseen un potencial capaz de generar toda la línea linfoide. Son responsables de la producción de células dendríticas plasmocitoides (pDCs), contribuyendo además a la producción de las células dendríticas asesinas, productoras de interferón (IKDC).

Los ELPs dan origen a los progenitores linfoides, preferentemente a los linfocitos B y células NK en la MO y probablemente son las colonizadoras del timo.

En la MO y en el cordón umbilical, residen los progenitores multipotentes, que no expresan en la superficie de la membrana marcadores de células maduras, pero si expresan moléculas CD34. La aparición de CD10 y de la enzima desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT), corresponde a la característica que determinan a los progenitores linfoides. Los posibles progenitores linfoides comunes (CLPs) expresan el receptor de interleucina 7(IL-7), CD38 y CD45RA, se diferencian principalmente a linfocitos B. Pero las células que expresan CD34, CD45RA y CD7, pero no CD10 ni el receptor para interleucina 7 (IL-7) son eficientes en la generación de células T y NK.

Linfopoyesis de las células B

En la ontogenia, el desarrollo de las células B puede ocurrir en el epiplón y en el hígado fetal, mientras que después del nacimiento se confinan primordialmente a la médula ósea.

Se han identificado poblaciones funcionales que definen la vía de diferenciación, iniciada con las células B tempranas CD34+, CD19-, CD10+ y continúa con Pre-B CD34+, CD19+, CD10+, Pre-BI grandes CD34+, CD19+, CD10+, Pre-BII grandes CD34-, CD19+, CD10+, Pre-BII pequeñas CD34-, CD19+, CD10+, B inmaduras CD34-, CD19+, CD10+ sIgM+, hasta la producción de B maduras CD34-, CD19+, CD10- sIgD-, las que son dirigidas a los tejidos linfoides periféricos, para cumplir con su función de reconocimiento del antígeno, activación y producción de anticuerpos específicos.

Linfopoyesis de células T

Como el Timo no produce progenitores de renovación autóloga, la linfopoyesis de las células T, es mantenida por la llegada periódica de progenitores eritropoyéticos a través de la corriente sanguínea, no todos los progenitores tienen la propiedad de establecerse en dicho órgano, al respecto los modelos experimentales, han mostrado la importancia que el CD44, P-selectina y CCR9, tienen en la colonización tímica

La proliferación de los progenitores tímicos más tempranos, residen en la población CD34+ CD1a- CD38loCD44+IL-7R+ y a partir de estos se inicia el proceso de células comprometidas con estadios intermedios de diferenciación desde células Pre-T, células inmaduras CD4 uni-positivas pequeñas, células CD4 uni-positivas grandes, células tempranas doble positivas (EDP), hasta los timocitos DP CD4+ CD8+ TCR+, los cuales darán origen a la diversidad de timocitos T maduros CD4 y CD8, con capacidad de reconocimiento de los antígenos y activación del mismo.

Respecto al papel que juegan las citocinas, se sabe que la linfopoyesis de células T, es dependiente de IL-2 y IL-7, esto ha sido demostrado, por la intensa deficiencia en células T, que desarrollan los pacientes con severas inmunodeficiencias combinadas por defectos genéticos en el gen que codifica para la cadena γ del receptor de IL-7, así como los pacientes deficientes en IL-7R.

Linfopoyesis de las células NK

Las células NK "asesinas naturales" pueden producirse en diversos sitios, por ejemplo en el feto se han encontrado precursores en MO. Hígado, timo, bazo y ganglios linfáticos, mientras que en niños y adultos, la MO es el sitio donde se desarrollan preferentemente a partir de precursores linfoides.

Los factores Id2 y Id3 controlan el desarrollo temprano de las células NK, mientras que los tres estadios que definen el proceso completo, es decir el compromiso de linaje, la selección del repertorio de receptores NK y la maduración funcional son dependientes de interleucina-15, que mantiene la viabilidad y sostiene la proliferación de estas células.

Células dendríticas

El desarrollo de las células dendríticas, es pobremente definido, sin embargo, la expresión de algunos genes asociados al linaje linfóide en las células plasmocitoides dendríticas pDCs, sugiere una relación linfóide en la MO.

División de los tejidos linfoides

Los tejidos linfoides pueden ser divididos en órganos linfoides primarios y secundarios. Los tejidos linfoides primarios son sitios donde los linfocitos se desarrollan, a partir de células progenitoras en linfocitos maduros y funcionales. El mayor tejido primario es la MO, donde todas las células progenitoras de linfocitos residen e inician la diferenciación. Otro tejido primario es el timo, donde las células progenitoras procedentes de la MO, se diferencian en linfocitos maduros timo-derivados (LT).

Los tejidos linfáticos secundarios, son sitios donde los linfocitos interactúan con otras células no linfoides, para generar respuesta inmune a antígenos, estos incluyen el bazo, ganglios linfáticos y mucosa asociada con tejido linfóide (MALT) hematopoyético primitivo, regulado por una interacción entre un grupo de citoquinas como la IL-6, factor estimulante de las colonias granulocíticas (G-CSF), IL-11, factor inhibidor de la leucemia (LIF) y IL-12, formando un grupo de citoquinas, las cuales cooperan con IL-3, IL-1 y IL-4 y factores estimulante de las colonias granulocíticas/macrófagos (8).

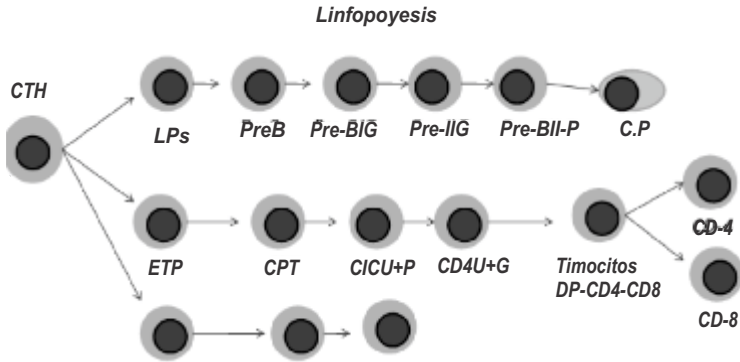


Figura n°6

CTH	:	(ELPs) Progenitores linfoides más primitivos
CLPs	:	Células linfoides precursoras de células B
PreB	:	Células Pre-B
Pre-BIG	:	Pre-BI grande
Pre-IIG	:	Pre-BII grande
Pre-BIIP	:	Pre BII pequeñas
CP	;	Célula plasmática
ETP	:	Precursores tímicos más tempranos.
CPT	:	Células Pre T
CICU+P	:	Células inmaduras CD4 unpositivas pequeñas
CD4U+G	:	Células Cd4 unpositivas grandes
Timocitos	:	Timocitos que dan origen
Cd4 -CD8	;	

Hematopoyesis Granulocítica-Monocítica

Los progenitores mieloides granulocíticos, incluyen unidades formadoras de colonias granulomonocíticas (CFU-GM) que producen unidades formadoras de colonias granulocíticas (GFM-G) y unidades formadoras de colonias monocíticas (CFU-M).

Las unidades formadoras de colonias granulocíticas van a dar origen a los mieloblastos, promielocitos, mielocitos, juveniles, abastionados y neutrófilos segmentados, eosinófilos y basófilos, que son los estadios más avanzado de la maduración granulocítica y las unidades formadoras de colonias monocíticas (CFU-M) van a dar origen a los monoblastos, promonocitos, monocitos y macrófagos.

Las células mieloides son reguladas a través de un amplio número de citocinas, entre las que se encuentran: el factor estimulante de las colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF), el factor estimulante de las colonias de monocitos (M-CSF), la interleucina-3 (IL-3) IL-6, IL-7, a las que se agregan otros factores estimulantes IL-18, IL-4, IL-11. Debemos mencionar, que además de las citocinas estimuladoras de la mielopoyesis, existe un número considerable de citocinas que inhiben esta función.

Regulación de la mielopoyesis

Las células de origen mieloides, integran el sistema de defensa del huésped y por tal motivo están íntimamente relacionadas con él, ya sea en sus mecanismos de control o de su estímulo (9).

Cuando un antígeno extraño penetra dentro del organismo, los macrófagos son los encargados de captarlos para modificarlos, concentrarlos y luego presentarlos a los linfocitos T, ligado al complejo de histocompatibilidad mayor de clase II y a su vez el macrófago libera IL-1 y FNT (factor de necrosis tumoral) iniciando el desarrollo de toda una secuencia de reacciones.

La IL-1, activa al linfocito T, el que una vez activado, produce interferón alfa y gamma, además interleucinas IL-2, IL-4, IL-5 y IL-7, todas ellas, actúan en la maduración del linfocito B a célula plasmática, la que se va a encargar de producir las inmunoglobulinas.

La activación del linfocito T, también produce el factor estimulante de las colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF) que junto con la IL-3, estimula a las células germinales (CG), las cuales mediante la colaboración de las IL-4, IL-6 de factor estimulante de las colonias granulocíticas (G-CSF) y monocíticas (M-CSF), producidas por los fibroblastos y células endoteliales, convierten a las células germinales (CG) en células precursoras (CP), que por acción de las anteriores interleucinas y factores estimulantes de crecimiento, se convierte en una célula que va dar origen a un linaje monocítico y granulocítico.

Por otro lado la activación del linfocito T, la producción de IL-2, dará origen a los linfocitos citotóxicos (LCT) al inductor de la supresión (IS), al linfocito T supresor (LTS), al linfocito Helper (LH). El interferón gamma y la IL-2 a las células Killer (CK) (10) (11). Figura 6.

Es importante recordar que además de las citocinas estimuladoras de la mielopoyesis existen un número considerable de citocinas que las inhiben, como sucede con el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento transformador (TGF), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1) y los interferones (IFN). Estas células son capaces de disminuir los niveles de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, mediante la inhibición de su

proliferación, la que puede ocurrir en forma directa al reducir la expresión de receptores de moléculas estimuladas por medio de un efecto sinérgico entre dos o más factores, causando un efecto supresor. Figura N° 7.

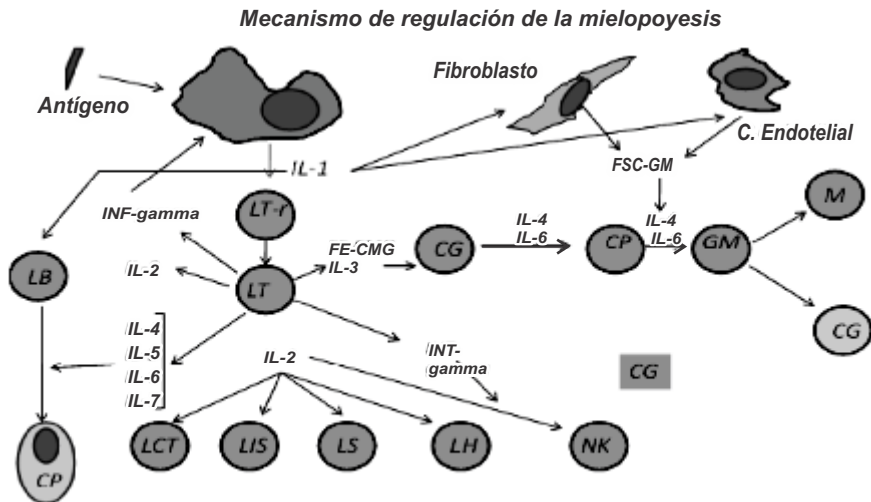


Figura n° 7

Megacariopoyesis

Los megacariocitos, sus progenitores más tempranos, son considerados como células formadoras de brotes megacariocíticos (meg-BFC) y son capaces de formar colonias de alrededor de 100 células, después de 21 días de cultivo. Estos (meg-BFC) dan lugar a células formadoras de colonias de megacariocitos (meg-CFC), que representan a los progenitores tardíos, capaces de formar pequeñas colonias después de 12 días de cultivo. Estos (meg-CFC) a lo largo de 5 a 7 días, tienen diversas endomitosis (replicación del ADN sin división nuclear) que conducen a la formación de precursores poliploides denominados megacariocitos inmaduros, una vez que desarrollan un citoplasma maduro dan lugar a megacariocitos maduros, que son los que darán origen a las plaquetas. A través de su proceso de diferenciación, regulado por la trombopoyetina, mediante la expresión del receptor c-mpl.

En consecuencia, las plaquetas son formadas por los megacariocitos en la MO a partir de los (meg-BFC) que son como se ha indicado líneas arriba, los precursores tardíos, los megacarioblastos tienen dos núcleos y conforme van avanzando en su maduración debido a la endomitosis, los núcleos se van incrementando de 4 núcleos, a 8, 16 y a partir de este último número de núcleos, comienza la formación de plaquetas, y continúan aumentando los núcleos a 32 y llegando a 64 núcleos el último estadio de maduración, correspondiendo a este estado, la mayor formación de plaquetas. Figura N° 8.

El crecimiento de los megacariocitos y la producción de las plaquetas, es regulado a través de la cantidad de trombopoyetina en la circulación, controlada por un receptor de la trombopoyetina, c-Mpl, la trombopoyetina incrementa el crecimiento de los precursores tempranos, pero solo estimula a los precursores tardíos en los que incrementa la producción de plaquetas.

La trombopoyetina es producida por el hígado y su nivel es determinado, por la depuración del receptor c-Mpl en las plaquetas y posiblemente en los megacariocitos. Los megacariocitos, suman aproximadamente del 0.05 a 0.1 %, de todas las células nucleadas de la MO. Los megacariocitos tienen un diámetro de 20 a 25 μm , pero pueden alcanzar tamaños de 50 a 60 μm . Los megacariocitos también son derivados de las stem.cell pluripotentes, el citoplasma del megacariocito es dividido en territorios citoplasmáticos, que al ser liberados constituirán las plaquetas circulantes. Cada plaqueta tendrá aproximadamente 2 μm de diámetro. Entre los individuos normales hay una amplia variación, del número de plaquetas por lo que los valores normales oscilan entre 150,000 y 450,000 xmm^3 ., del total el 30% se encuentran en el bazo y el 70% circulantes. Las plaquetas viven de 10 a 14 días, con un T/2 de 70 horas y son destruidas a nivel del bazo e hígado. Además de la trombopoyetina, y el receptor c-Mpl, existe el factor de crecimiento y liberación de los megacariocitos (MGDF).

Estructura de la plaqueta

La plaqueta consta de las siguientes estructuras subcelulares:

Fuzzy coat: corresponde a una capa de glicoproteínas y mucopolisacáridos, posiblemente absorbida de las proteínas del plasma tales como los factores de coagulación

Membrana plasmática: de composición similar a la de otras células.

Área submembranosa: capa inmediatamente después de la membrana, rica en filamentos y posible localización de la actomiosina.

Microtubulis: constituye el cito-esqueleto que preserva la forma de la plaqueta.

Gránulos alfa: contienen enzimas, fibrinógeno y glico-aminoglicanos. Su contenido es liberado durante la activación plaquetaria.

Cuerpos densos: contienen serotonina, ADP y ATP no metabólico y Ca^{++}

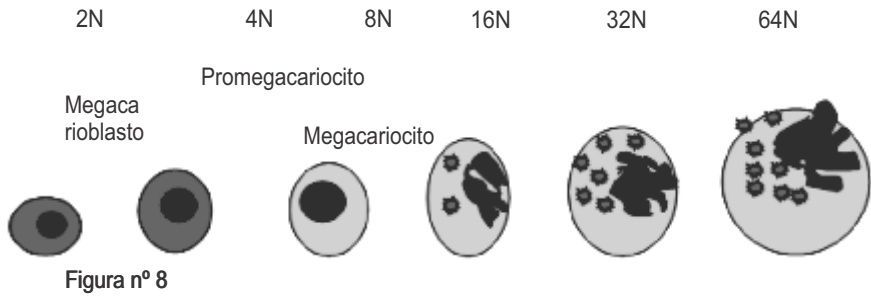
Gránulos alfa: son los más numerosos. Contienen FvW, factor plaquetario 4 (FP4) y trombospodina. Partículas de glicógeno:

Mitocondrias: están dentro del ciclo del ácido cítrico y fosforilación oxidativa, lo que le permite que la célula obtenga su energía a partir del metabolismo oxidativo.

Sistema tubular denso: posiblemente importante en el almacenamiento del Ca .

Superficie conectada con los tubulis: son conexiones con el medio extracelular, que permite la secreción del contenido granular liberado durante la activación plaquetaria. En la superficie expresan glicoproteínas.

Trombopoyesis



Estructura de la plaqueta

La plaqueta consta de las siguientes estructuras subcelulares:

Fuzzy coat: corresponde a una capa de glicoproteínas y mucopolisacáridos, posiblemente absorbida de las proteínas del plasma tales como los factores de coagulación.

Membrana plasmática: de composición similar a la de otras células.

Área submembranosa: capa inmediatamente después de la membrana, rica en filamentos y posible localización de la actomiosina.

Microtubulis: constituye el cito-esqueleto que preserva la forma de la plaqueta.

Gránulos alfa: contienen enzimas, fibrinógeno y glico-aminoglucanos. Su contenido es liberado durante la activación plaquetaria.

Cuerpos densos: contienen serotonina, ADP y ATP no metabólico y Ca^{++}

Gránulos alfa: son los más numerosos. Contienen FvW, factor plaquetario 4 (FP4) y trombospodina. Partículas de glicógeno:

Mitocondrias: están dentro del ciclo del ácido cítrico y fosforilación oxidativa, lo que le permite que la célula obtenga su energía a partir del metabolismo oxidativo.

Sistema tubular denso: posiblemente importante en el almacenamiento del Ca.

Superficie conectada con los tubulis: son conexiones con el medio extracelular, que permite la secreción del contenido granular liberado durante la activación plaquetaria. En la superficie expresan glicoproteínas.

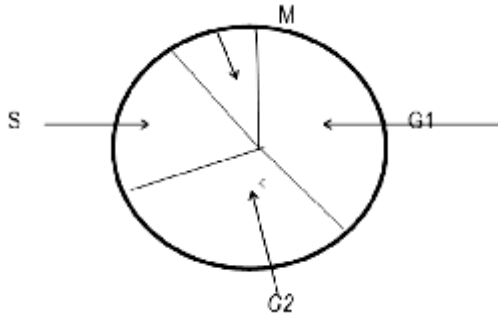
Eritropoyesis inefectiva

La muerte celular puede ocurrir dentro de la MO, durante la secuencia de maduración. Normalmente, cerca del 10% de las células madurantes mueren dentro de la MO, pero en determinadas circunstancias la MO falla, para liberar las células a la sangre periférica, aumentando la destrucción intramedular, esto es lo que se conoce como eritropoyesis inefectiva, este tipo de alteración es la que se produce en determinadas enfermedades hematológicas.

El ciclo celular

Se ha demostrado que el ciclo celular tiene cuatro fases, fase M, que corresponde al periodo de mitosis (cerca de 0.5 a 1 hora), Fase G1 post mitótico o presintético (cerca de 10 horas), fase S periodo de síntesis de DNA (cerca de 9 horas) y fase G2 post sintético o premitótico. El tiempo de generación celular en la MO es de 24 horas. El ciclo celular tiene amplai importancia, en el tratamiento de los los problemas proliferativos figura n° 9.

Fase M= 0.5 a 1 ho
Fase G1= 10 hor
Fase G2= 4 horas
Fase S= 9 hor



Función de los leucocitos

Los leucocitos, tienen como rol primordial la fagocitosis y el desarrollo de la reacción antígeno-célula, es decir en la inmunidad celular y en la interacción de la reacción antígeno-anticuerpo en la inmunidad humoral. El rango normal de leucocitos varía entre 5,000 y 9,000 xmm³.

Los leucocitos están integrados por las siguientes células, los monocitos que son conocidos como el sistema monocítico-fagocítico. Los fagocitos fijos, reciben diversos nombres de acuerdo a su localización, en el cerebro microglia, en el hígado células de Kupffer y Langerhans en la dermis de la piel, como también los macrófagos circulantes, son derivados de los monocitos, pero estos últimos tienen poca función fagocítica.

Los neutrófilos, conocidos como polimorfonucleares, son la segunda línea de defensa, fagocitando bacterias, pero su efectividad varía de acuerdo al tipo de bacteria. Los neutrófilos matan las bacterias por la formación de peróxido de hidrógeno.

Los eosinófilos, modulan la respuesta inmune en las reacciones alérgicas por liberación de histamina.

Los basófilos, son muy similares a las "mast-cells" vistas en el tejido conectivo y mucosas. Contienen heparina e histamina.

Apoptosis

Casi todas las células de nuestros tejidos, tienen un período de vida definido, uno de los cuales es ejercido por los telómeros, los cuales al llegar a un determinado límite de longitud propician la muerte celular. Es perfectamente conocido, que las células de los diferentes tejidos también poseen diferente tiempo de vida, sin embargo, los linfocitos de memoria pueden vivir años y las neuronas se escapan a esta característica ya que son células fijas no reemplazables, aunque este último concepto va cambiando últimamente.

La muerte celular puede ser ocasionada por injuria celular (lisis) o pre-programada por la apoptosis. Cuando la célula muere por apoptosis, ésta corresponde a una sucesión de eventos moleculares, con energía derivada de estímulos extra y/o intracelulares, produciéndose la muerte celular, encapsulando su contenido citoplasmático, evitando de esta manera que se produzca la respuesta inflamatoria característica de la muerte accidental o por necrosis. La apoptosis corresponde a un proceso de muerte celular fisiológicamente programada, como una parte integral de los tejidos, cuando una célula muere por apoptosis, el tejido es encapsulado, su contenido queda dentro del espacio intracelular encapsulado y en lugar de hincharse y reventar derramándolo en el citoplasma, evita que se produzca una respuesta inflamatoria, que es característica por ejemplo de las células necrosadas. En cambio las células en proceso de apoptosis los núcleos se encogen y se fragmentan conformando vesículas pequeñas, que son fácilmente digeridas por los macrófagos.

En los ciclos metabólicos las células reciben y emiten moléculas, a estas señales se les denomina señales de supervivencia y son responsables de mantener la unidad biológica en estado óptimo.

Desde este punto de vista la apoptosis, corresponde al final, a una secuencia de eventos moleculares, dependientes de energía, que se inicia por estímulos intra o extracelulares, jugando ellos un papel muy importante, pues mantienen un equilibrio entre la proliferación y la muerte celular, cuando se rompe este equilibrio, se acarrea un trastorno fisiológico que puede comprometer por exceso, un mayor tiempo de vida de las células o un menor tiempo de vida de las mismas transformándose en una patología (10).

De esta manera, se cumple con el rol fisiológico cuyas funciones principales son: a) mantener un número constante de células, eliminando aquellas que ya cumplieron con su ciclo vital, en todos aquellos tejidos que mantienen recambios celulares, b) eliminación de las células potencialmente dañinas, c) las que tienen una función inmune: jugando un papel central en la regulación del número de linfocitos y en la eliminación de los linfocitos autoreactivos tanto a nivel central y periférico.

Se ha demostrado, que luego de una respuesta inmune sólo un número pequeño de linfocitos sobreviven, mientras que la gran mayoría muere por apoptosis preservando de esta manera un sistema sano y equilibrado (11), d) remodelación de tejidos embrionarios y organogénesis; durante la gestación se produce un exceso de neuronas, de las cuales el 50% son eliminadas por apoptosis, las restantes constituirán el SNC, también participa en la involución de órganos como el timo en la pubertad, cambios celulares que inician la menstruación y en las mamas cuando termina la lactancia (12) En consecuencia, las células que son destruidas por apoptosis son aquellas formadas por exceso, las infectadas por virus, las defectuosas o aquellas que pueden representar peligro para el organismo y de todas aquellas que han completado su función.

Mecanismo de la apoptosis

El mecanismo de la apoptosis se basa en la activación secuencial de enzimas (cistein proteasas), que pertenecen a la familia de las caspasas, las que terminan actuando sobre la célula, en forma rápida, controlada, sin causar daño en el entorno que produzca una reacción inflamatoria.

Las vías de activación de la apoptosis, son tres 1) Vía receptores de TNF-alfa y Fas-L. 2) Vía activación de genes que comprenden 2.1) Activación del protooncogén Bcl-2. 2.2) Activación del gen supresor y 3) Vía sistema inmune a través de linfocitos T NK (13)(14).

Las proteínas activadoras de la apoptosis son Bad, Bax, y Bid, induciendo la apoptosis al alterar la permeabilidad de las membranas de las organelas intracelulares. Las mitocondrias juegan un papel fundamental en la generación de la apoptosis. Cuando se unen las proteínas pro-apoptóticas Bad y Bax a la membrana externa mitocondrial, estas proteínas forman poros, que atraviesan dicha membrana lo que produce alteración de su permeabilidad, induciendo cambio en las cargas eléctricas de la membrana y aumento del volumen mitocondrial, permitiendo la salida al citoplasma de una molécula el citocromo C activando la procaspasa 9. Por lo tanto, la generación de apoptosis o anti-apoptosis dependerá del predominio de proteínas de la familia apoptóticas Bcl-2 (Bad y Bax) o anti-apoptóticas (Bcl-2, Bcl-XL).

Las caspasas, se sintetizan como pro-enzimas o procaspasa, las cuales una vez activadas actúan sobre otra caspasa en una reacción secuencial. Muchas otras procaspasas, presentan un dominio-C terminal hidrofóbico lo que le permite anclarse en diferentes membranas, ya sea su origen citoplasmático, mitocondrial, retículo endoplásmico y nuclear ejerciendo su acción de desmantelamiento celular.

Se conocen en la actualidad 14 caspasas, de ellas 6 se relacionan con procesos inflamatorios y las restantes con apoptosis, y estas se dividen a su vez en caspasas iniciadoras 8, 9 y 12 y caspasas ejecutoras 2, 3 y 6.

Los mecanismos de la apoptosis se producen por tres vías de activación:

- 1) Vía receptores TNF-alfa y Fas-ligando.
- 2) Vía activación de genes que comprende; 2.1 Activación del proto-oncogén Bcl-2. 2.2) Activación del gen supresor de tumores p53.
- 3) Vía sistema inmune a través de linfocitos TNK.

La familia de los receptores de TNF (TNFR), incluye a miembros que unen TNF (TNFR1 y TNFR2) y también Fas (FasR-CD95). Algunos TNFRs inician la apoptosis, otras estimulan la proliferación celular y aún otras estimulan ambas acciones (15).

Para transmitir la señal, estos receptores requieren de la presencia en el citoplasma de proteínas adaptadoras, que puedan o no tener DD (dominio de muerte) (16) cuadro n° 10.

Sin embargo, el TNFR 1 puede conectarse a otras proteínas adaptadoras diferentes a DED (Dominio Efecto de muerte), que es una tirosina quinasa (Src) cuyo resultado es la inhibición de la apoptosis. El TNFR 2 se acopla directamente a (Src) y mediante tres vías por lo menos activa a la PQC/Raf (proteína quinasa C, serina treonina quinasa codificada por el proto-oncogen Raf) que ejerce diferentes acciones; como liberación del factor de transcripción nuclear NF-kB de su proteína inhibidora (IKB), permitiendo por una parte que NF-KB se una a la procaspasa 8 bloqueando su activación, inhibiendo las señales externas activadoras de la apoptosis que son llevadas por los mensajeros químicos TNF-a y Fas-L producidos por los linfocitos. El TNF- α es sintetizado por linfocitos T CD4 de ayuda/inductor inflamatorios o TH1, cuando son activados por macrófagos u otras células presentadoras de antígenos (antígeno extraño junto al complejo mayor de histocompatibilidad clase II). Fas es un ligando o mensajero químico producido por células NK que pueden fijarse en la superficie de las misma

células NK, o bien permanecer libre en solución ejerciendo solo acción local. Fas-L tiene una función muy importante en la respuesta inmune, los linfocitos T-CD8 citotóxicos (NK) cuando reconocen antígenos extraños, presentes en la superficie de células infectadas, expresan Fas-L en su superficie celular de tal modo que al unirse al receptor Fas que posee normalmente la célula infectada induce apoptosis en ella.

Cuando se une a TNF- α o Fas-L a su receptor correspondiente, activa a la procaspasa 8, la caspasa 8 a su vez activa a la procaspasa 9, la que actúa sobre la procaspasa 3 y la caspasa 3 inicia la acción proteolítica fragmentando estructuras citoplasmáticas como el citoesqueleto, organelas celulares y proteínas y en el núcleo fragmenta proteínas que participan en la transcripción y reparación del DNA y activa endonucleasas que segmentan el DNA en fragmentos regulares. Siguiendo la retracción y ruptura celular en segmentos que son separados de la célula por gemación, dando origen a los cuerpos apoptóticos rodeados de membrana celular que presentan moléculas marcadoras en su superficie, que facilitan el reconocimiento por parte del macrófago, siendo fagocitados sin producir proceso inflamatorio (17). Las proteínas inhibitoras de la apoptosis representadas por Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1 se insertan como proteínas integrales en la membrana del retículo-endoplásmico, membrana nuclear y membrana externa de las

mitocondrias estabilizándolas, asegurando su integridad evitando el aumento de permeabilidad y por lo tanto de la apoptosis (18).

Fas asociado con proteínas con DD. TRADD receptor asociado a proteínas con DD. DED: Dominio de efector de muerte. Apaf-1: Factor-1 activante de la proteasa apoptótica. Citocromo C-Apaf-1-Procaspasa 9-ATP: Complejo denominado APOPTOSOMA.

La ocurrencia de la apoptosis, fuera de los límites fisiológicamente normales, tanto en exceso como en deficiencia resulta en enfermedad.

Las células, poseen una variedad de medidas de protección, que cubre a la célula, de una inapropiada apoptosis y son los inhibidores de la apoptosis (IAPs), los cuales se unen a las caspasas, para inhibir su actividad.

La sobre expresión de proteínas inhibitoras de la apoptosis Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1, se insertan como proteínas integrantes de la membrana del retículo endoplásmico, membrana nuclear y membrana externa de las mitocondrias estabilizándolas, asegurando su integridad evitando el aumento de permeabilidad y por lo tanto de la apoptosis (19).

Las proteínas activadoras de la apoptosis son Bad, Bax y Bid, son las que inducen apoptosis al alterar la permeabilidad de las membranas de las organelas intracelulares. Las mitocondrias juegan un papel fundamental en la generación de la apoptosis. Cuando se unen las proteínas pro-apoptóticas Bad y Bax a la membrana externa mitocondrial, estas proteínas forman poros que atraviesan dicha membrana lo que altera su permeabilidad desestabilizándolas, induciendo cambios en las cargas eléctricas de la membrana (reducción de potencial de membrana) y aumento del volumen mitocondrial, permitiendo la salida al citoplasma o citosol de una molécula activadora de la apoptosis el citocromo "C" componente soluble en agua de la cadena respiratoria mitocondrial, que se encuentra normalmente localizado entre las dos membranas mitocondriales.

La unión del Bad y Bax a la membrana del retículo endoplásmico activa a la procaspasa 12 que se encuentra inserta en la membrana de dicha organela. Factores de crecimiento (hormonas)

en contacto con células vecinas y neurotrofinas, constituyen señales externas que activan el proto-oncogen Bcl-2 induciendo la síntesis de proteínas inhibitoras de la apoptosis (20).

En células tumorales, que se correlacionan con pobre respuesta a la quimioterapia y por lo tanto acumulación de células malignas, las cuales pueden tener una bajo índice de multiplicación celular como ocurre en los linfomas foliculares indolentes, en el que la translocación del gen Bcl-2 se encuentra presente en el 70% a 95% de los casos

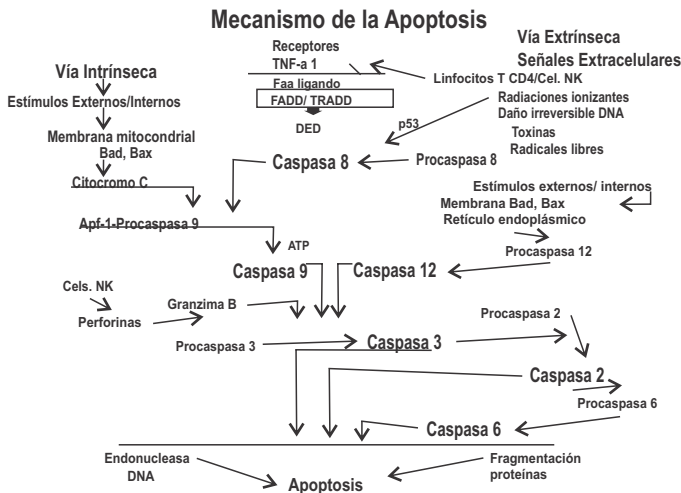
Ahora es comprensible, y se puede decir que el conocimiento de los mecanismos de la apoptosis permite entender diferentes cuadros clínicos, como autoinmunidad, generación de células malignas inmortales, mecanismos de supervivencia de virus, enfermedades neurodegenerativas, lo que abre inmensas posibilidades en un diagnóstico más preciso de aquellas enfermedades.

Por ejemplo la Policitemia Vera, que es caracterizada por un anormal clon de los precursores eritroides, que proliferan independientemente de la eritropoyetina, este clon sobreexpresa Bcl-XL, el cual previene la apoptosis, porque es una sub-familia que expresa sobrevida, por lo tanto contribuye a una mayor sobrevida de los eritrocitos.

La Leucemia Mieloide Crónica, representa otra forma del bloqueo de la apoptosis, debido a un defecto del oncogen abl/bcr. Igualmente en la Leucemia Linfática crónica, más que una proliferación existe una sobrevida prolongada de los linfocitos.

El exceso de apoptosis también, ocurre en una variedad de enfermedades hematológicas, cómo: en el síndrome mielodisplásico o enfermedades neurodegenerativas.

:En el siguiente cuadro n°10, se muestra el mecanismo de la apoptosis. Leyenda.: Receptor TNFR1 a través TRADD- Apoptosis, pero puede conectarse también mediante proteínas acopladas a Src e inhibir la apoptosis, Fas: Receptores detectados por anticuerpos monoclonales CD95 que se unen a la citoquina Fas-ligand. TNFR-1: Receptor del factor de necrosis tumoral 1 que se une a la citoquina TNF. DD: Dominio de muerte.



Bibliografía

- 1) Metcalf D. Regulation of normal hemopoiesis. In Normal and malignant hematopoiesis new advances. Edited by: Mihich E and Metcalf D. Plenum Press. New York and London 1995:1-10.
- 2) Li CL, Johnson GR. Rhodamine 123 reveals heterogeneity with murine Lin.Sca-1+ hemopoietic stem cells. J Exp Med 1992; 175: 1443-1447.
- 3) Metcalf D. Hemopoietic regulators.Redundancy or subtley? Blood 1993;82: 3515-3523.
- 4) Williams, William J. et al. Hematología. 4° Ed. San Louis Mc Graw Hill 1999.
- 5) Chadwick K, WAAng L, Li L, et al. Cytokines and BMP-4 promote hematopoietic differentiation of human embryonic stem cell Blood 2003;102: 906-915
- 6) Ogawa M: Differentiation and proliferation of thge hematopoyetic stem cell Blood 1993; 81:2844-2853.
- 7) Lemischka IR, Raulet DH, Mulligan RC: Developmental potencial and dynamic behavior of hematopoietic stem cells Cell 1986; 45: 917-927.
- 8) WeissmanIL. Isoilation of two early B lymphocyte progenitors from mouse marrow: a committed pre-pre-B cell and a clonogenic Muller-Sieburg C, Whilock CA, y-1 hematopoietic stem-cell. Cell b1986; 44: 653-662.
- 9) Torok-Storb B. Celular interactions Blood 1988; 72: 373-385.
- 10) Clark SC, Kamen R. The human hematopoietic colony stimulating factors Science. 1987; 236:1229-1232.
- 11) Klingemann HG, Ecaves CL. Colony stimulating factors.Bone Marrow Transspl 1988; 9:177-184.
- 12) Lenardo M, Chan FKM, Hornung F, et al. Mature T lymphocyte Apoptosis-immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic enviroment. Ann Rev Immunol. 1999; 17:221-253.
- 13) Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbinss Pathologic Basis of Disease.W.B.Saunders Company.Philadelphia USA.Sixth edition 1999:18-25.
- 14) Salvesen GS GS, Duckett CS, IAP proteins: Blocking the road to death's door.Nature Reviews Molecular Cell Biology 2002; 3:401-410
- 15) McGee JO'D, Isaacson PG, Wright NA.Textbook of Pathology. Oxford University Press, Walton St, Oxford OX”&DP Great Britain 1992; 142-147.
- 16) Salvesen GS, Duckett CS. TAP proteins: Blocking the road to death's door.Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2002; 3: 401-410
- 17) Hueber A.O, Zorning M, Lyon D, Suda T,Nagata S, Evan GI.Requirement for the CD95, receptor-lingand pathway in c-myc-induced apoptosisScience 1997; 278: 1305-1309.
- 18) Green DR, Reed JC.Mitochondria andapoptosis.Science 1998; 281:1309-1312.
- 19) Finkel E. The mitochondria: is it central to apoptosis? Science 2001:292: 634-626
- 20) Salvesen GS, Duckett CS. TAP proteins: Blocking the road to death's door. Nature Reviews Molecular Cell Biology.2002; 3:401-410.

Título II. Clasificación de las anemias

Las anemias clínicamente pueden clasificarse en: anemias por menor producción, lo que implica una falla en la formación de los eritrocitos a nivel de la médula ósea y anemias por mayor destrucción, que responde a una mayor destrucción de los eritrocitos, por diversas causas, en cuyo caso los eritrocitos tienen un periodo de vida, más corto que el normal.

La anemia por menor producción, a su vez se subdivide en: anemias por carencia de algún elemento indispensable para la eritropoyesis, como el hierro, el ácido fólico y la vitamina B12 y cada una de ellas tendrá un cuadro clínico que le será propio.

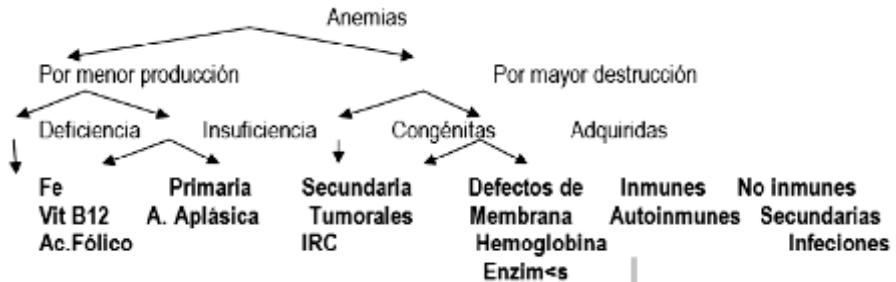
El otro subgrupo, se debe a una insuficiencia, por una menor producción de la médula ósea ya sea, por un defecto primario o secundario (con el fin de hacer didáctica la división), asumiendo que este primer grupo insuficiente, está directamente relacionado con un problema en la stem-cell pluripotente, que crea una situación medular de ausencia o disminución de los componentes hematopoyéticos en relación a un problema autoinmune contra las stem-cell.

En el primer caso, tendríamos como ejemplo la anemia aplásica que presenta: disminución de la hematopoyesis en las tres series, en relación a un problema autoinmune contra las stem-cell.

En el segundo caso, la forma secundaria, se produce por una invasión de la médula ósea, por células neoplásicas, causando desplazamiento de los elementos normales de la MO, como en la leucemia, por una metástasis de células epiteliales o por insuficiencia renal crónica, en cuyo caso se produce una disminución de la producción de eritropoyetina.

El otro grupo, integrado por las anemias por mayor destrucción, corresponden a las anemias hemolíticas, en las cuales el problema radica en un acortamiento del tiempo de vida de los hematís por variadas etiologías, que pueden corresponder a formas congénitas, que responden a patologías hematopoyéticas heredadas, en relación a problemas estructurales del eritrocito, de enzimas y de la hemoglobina, el segundo grupo ha anemias hemolíticas adquiridas, que pueden ser subdivididas en inmunes, que responden a la presencia de un anticuerpo, con la demostración de un test de Coombs positivo y las no inmunes, se adquieren en cualquier etapa de la vida y pueden tener diversas noxas causantes, como procesos infecciosos etc.

Clasificación Clínica y Fisiopatológica de las Anemias



Clasificación Morfológica

Las anemias también, pueden ser clasificadas de acuerdo a su morfología en: a) anemias normocíticas normocrómicas, b) anemias macrocíticas y c) anemias microcíticas hipocrómicas, en relación con el volumen medio globular de eritrocito, de la concentración de hemoglobina media globular y hemoglobina corpuscular media, cuyos valores normales para el VMC= 85-99 u3, HbMC= 28-32uug y CHMC=30 a 35%.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, las anemias normocíticas normocrómicas, serán las que poseen un volumen eritrocitario dentro de límites normales (85-99 u3), HbMC \geq 28uug y CHbMC \geq 30%.

Las anemias macrocíticas serán aquellas cuyo volumen excede el normal (100 o más u3) y anemias microcíticas hipocrómicas aquellas con volumen disminuído y concentración de hemoglobina menor que la normal.

¿Cómo se determinan las constante corpusculares?

El volumen corpuscular medio VMC es igual a:

VMC= Hematocrito x 10

Hematíes millones

Hemoglobina Corpuscular Media HCM es igual a:

HCM= Hemoglobina x 10

Hematies millones

Concentración media de hemoglobina globular CMHG es igual a:

CMHG=Hemoglobina x 100

Hematocrito

Desde el punto de vista clínico, podría hablarse de anemias crónicas y agudas, en relación al tiempo de evolución, una anemia por deficiencia de hierro correspondería a forma crónica y una anemia aplástica, correspondería a una forma aguda.

Además existen anemias congénitas y adquiridas, dentro de las congénitas podríamos mencionar las talasemias y dentro de las adquiridas a la anemia hemolítica autoinmune.

Definición de anemia

La anemia, se puede definir como la disminución del nivel total de hemoglobina y no por el nivel de eritrocitos, porque por ejemplo un paciente con Policitemia Vera, que por el tratamiento se le practica exanguíneo transfusión constantemente, la extracción de sangre le produce una deficiencia de hierro, pero su nivel de eritrocitos puede ser alto sin embargo, su nivel de hemoglobina se presenta disminuida.

Es interesante señalar que los niveles del volumen sanguíneo, en el hombre corresponde a 70 ml/Kg y en la mujer 60 ml/kg y los valores de hemoglobina al nacimiento en condiciones de normalidad varían entre 17 y 19 gr de hemoglobina y partir de ese momento conforme va avanzando la edad el nivel de hemoglobina va descendiendo hasta la novena semana para luego ascender progresivamente hasta los 10 años a \pm 12g y continuar ascendiendo con la adolescencia a \pm 13 gr y establecerse en el varón adulto valores promedio de 15gr, la mujer en edad reproductiva 13.5 gr y la gestante en el segundo y tercer trimestre no menos de 12g.

Sintomatología de las anemias

La sintomatología de la anemia puede dividirse en dos grupos: 1) síntomas comunes a cualquier anemia y 2) síntomas propios de una enfermedad determinada que se acompaña de anemia.

Los síntomas comunes pueden originarse por:

a) Disminución del transporte de Oxígeno: fatiga, síncope, angina pectoris, éstos dos últimos síntomas en personas de mayor edad y con compromiso cardiovascular.

b) Aquellos que se deben a la disminución del volumen de sangre: palidez, hipotensión debida a cambios posturales, por ejemplo al agacharse.

c) Aquellos que se deben a incremento del gasto cardíaco: como palpitaciones, pulso amplio, soplos cardíacos, y falla cardíaca congestiva en casos muy intensos de anemia y en pacientes mayores.

Los síntomas secundarios corresponderán a los síntomas que presentan una enfermedad determinada, que produce anemia, por ejemplo; la leucemia aguda, que además de los síntomas comunes de la anemia presentará los correspondientes a la leucemia, como hemorragias o procesos infecciosos, adenomegalias etc.

Título III: Anemias Carenciales

Las anemias carenciales son una consecuencia derivada de la disminución de la eritropoyesis, como resultado de la expresión del déficit de factores que intervienen directamente en la hematopoyesis, como la carencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico y pueden ser clasificadas en:

- I) Anemias por deficiencia de Fe
- II) Anemias por carencia de vitamina B12
- III) Anemias por carencia de ácido fólico

I) Anemia por deficiencia de hierro

Los humanos mantienen la homeostasis del Fe, basado en un mecanismo de una estrecha coordinación entre la absorción, el reciclamiento, movilización y depósito de hierro.

El descubrimiento, de la anemia por deficiencia de hierro en el paciente tiene un rol muy importante dentro de la clínica médica, desde que corresponde a la anemia que con más frecuencia se suele observar en el ejercicio médico, tanto en mujeres como en niños y adultos de la tercera edad, por lo tanto su diagnóstico y tratamiento oportuno es de suma trascendencia. Porque puede ser la presentación de alguna patología asociada.

Durante las últimas décadas, la deficiencia de hierro es el trastorno nutricional más común en los países en desarrollo y una carencia muy extendida en nuestro país.

La malnutrición por deficiencia de micronutrientes es la mayor causa de deficiencia de hierro, produciendo estragos en los niños de edad pre-escolar y en las mujeres embarazadas, pero puede afectar a la población de todas las edades y por lo tanto en la economía familiar y de todo el país.

La mayor prevalencia de la anemia por carencia de hierro ocurre entre los 6 a 24 meses de edad, lo que coincide con el crecimiento rápido del cerebro y con un incremento de las actividades cognoscitivas y motoras del niño. Una deficiencia leve o poco severa en la edad preescolar, aún cuando sea corregida, reduce en forma permanente la destreza manual de los niños, limita su capacidad de concentración mental, pobre aprovechamiento escolar, anorexia y aumento de la susceptibilidad a las infecciones entre otras complicaciones (1) (2)

Diversos factores socioeconómicos pueden afectar el estado de nutrición del Fe en el niño, por ejemplo, mala alimentación de la madre y a este factor se suma la edad temprana del embarazo (madres previamente anémicas) destete precoz, ablación incorrecta, la excesiva ingestión de leche en detrimento de otros alimentos (3).

Si bien se ha demostrado que la lactancia materna protege al niño de desarrollar anemia, esta protección no alcanza más allá de los seis meses de edad, si el lactante no recibe aporte de Fe adicional desarrolla anemia ferropénica al igual que el niño destetado precozmente (4).

Elemento crucial, en la función de todas las células es el Fe, aunque varía con las necesidades de cada tejido, relacionado al desarrollo del organismo, aunque se ha mencionado que pueden acompañarse de deficiencia de Cobre y Zinc.

Es necesario mencionar que cantidades excesivas de hierro que sobrepasan las necesidades del organismo, es causa también de problema, por su efecto tóxico relacionado con su estado iónico.

La principal función del hierro, en los mamíferos es el transporte de O₂, incluido dentro de la hemoglobina que le sirve de transporte, el O₂ también se une a la miohemoglobina, que es una hemoproteína muscular, además juega un papel muy importante en la función de las enzimas, como es el caso del citocromo mitocondrial, sin él, las células pierden su capacidad del transporte de iones y su metabolismo energético.

En consecuencia el hierro es un elemento esencial, es decir una falta en la alimentación o una excreción exagerada del mismo llevan a enfermedad, produciendo la anemia por deficiencia de hierro.

Durante el período de privación de este elemento, se observan cambios en los valores hematológicos y síntomas clínicos. Estudios recientes sobre la epidemiología de esta

carencia, ha tomado atención sobre el problema de definición de anemia por la carencia de hierro, porque los valores hematológicos suelen aparecer antes que los síntomas, probablemente por acción de los mecanismos de adaptación.

La anemia por deficiencia de Fe, conocida como anemia ferropénica, es consecuencia de una depleción de la masa total de Fe, que sufre el organismo por múltiples causas, la más importante de ellas corresponde a la nutricional, donde los factores socioeconómicos pueden afectar el estado de nutrición del niño, además la producida por la pérdida sanguínea, frecuente en mujeres. Por eso es importante su descubrimiento, para corregirla tanto en niños y adolescente y en las mujeres en edad fértil, desde que las mujeres tienen solo un promedio de 300mg de hierro de depósito.

El hierro, es un componente mineral que está presente en todos los organismos vivos, jugando un rol muy importante en la transferencia de electrones. Este mineral no se produce en el organismo, por lo tanto depende del ingreso externo, por tal razón, al ser un elemento esencial su carencia lleva a enfermedad, observándose en este caso cambios en los valores bioquímicos y hematológicos, los que desaparecen cuando el contenido de Fe vuelve a la normalidad, precisando que los cambios hematológicos y bioquímicos suelen producirse, antes que los síntomas clínicos.

Por lo tanto, es de esperar que los síntomas clínicos, sean poco eficaces como indicadores del contenido de hierro y esta variabilidad se relaciona con los mecanismos adaptativos, del organismo frente a la anemia como el incremento del 2-3 difosfoglicerato de los hematíes señalado por Rodman (5). La demostración que su contenido en el hematíe dentro de su metabolismo está en relación inversa con el contenido de hemoglobina (6).

Como el metabolismo del hierro es cerrado, la misma cantidad que se absorbe con el aporte alimenticio, se pierde en una cantidad similar, a través de las heces, sudoración, descamación de los epitelios, motivo por el cual el desequilibrio se puede producir fácilmente, cuando hay menor ingreso o una pérdida excesiva.

El depósito de Fe en el organismo se encuentra en dos formas: ferritina y hemosiderina. La ferritina, está compuesta por una combinación de Fe más apoferritina, con un peso molecular de cerca de 480,000 constituida por una molécula de Fe central, rodeada por 20 a 24, subunidades esféricas peptídicas, pudiéndose observar solo con el microscopio electrónico y su determinación se hace por el examen de la ferritina sérica, que además de medir el nivel de hierro es una medida indirecta del depósito, sin embargo, la ferritina es una proteína de fase aguda y por lo tanto puede incrementarse en respuesta a infecciones o estrés.

La segunda es la hemosiderina, que está formada por gránulos mucho más grandes que la ferritina por lo que se le pueden apreciar, con el microscopio de luz cuando las láminas de aspirado de MO son coloreadas con el azul de Prusia. La hemosiderina es una sustancia variable y compleja, formada por agregación y polimerización del Fe micelar con proteínas, encontrándose en la MO y células del RES, en el hígado y el bazo.

Reservas de hierro al nacimiento

Al momento del nacimiento, la cantidad de la masa de Fe dependerá del volumen sanguíneo y la concentración de hemoglobina adquirido por el recién nacido.

El volumen sanguíneo dependerá del peso al nacer y del tiempo que se demore en pinzar el cordón umbilical, un retraso de tres minutos en el cierre ocasiona un incremento hasta del 58% del volumen de eritrocitos en el recién nacido (7).

La concentración de hemoglobina, al nacimiento, es más elevada que el promedio del adulto, siendo la media del recién nacido de alrededor de 17g% de hemoglobina, proyectada como una reserva fisiológica, sin embargo, el más importante de todos estos factores es el peso (8).

Las reservas de Fe, al nacimiento, son de máxima importancia, Smith y col, comprobaron que al primer año de vida el 70% del Fe, de la hemoglobina y el 40% a la edad de 2 años, es de origen materno (9).

Efectos del crecimiento

Durante la infancia y la pubertad, el desarrollo de la masa corporal, es muy rápida, en el primer año de vida, el peso se triplica. La masa total de Fe al momento del nacimiento, representada por el volumen de hemoglobina, es mayor que en los adultos, sin embargo, esta diferencia tiene como finalidad compensar el incremento del peso y el poco ingreso de Fe, durante los primeros meses de vida, por lo tanto el nivel de hemoglobina descende, ya que la mayor masa de Fe del recién nacido, disminuye con el aumento de peso del niño.

El volumen de sangre y las reservas de Fe están en razón directa con el peso del cuerpo, durante toda la vida, cada kilogramo ganado en peso, debe llevar consigo un incremento de 35 a 45mg de Fe.

Durante el primer año de vida se requieren 200mg de Fe, manteniendo el promedio de absorción de 0.8mg por día (10).

En los lactantes normales, el Fe dietético es necesario después de los 6 meses, con el fin de evitar la caída normal de la hemoglobina a los 9 meses (11).

Valores medio de hemoglobina en las diversas etapas de la vida

Cómo se puede apreciar en la tabla N° 1, los valores altos de hemoglobina, al nacimiento, van disminuyendo conforme el ser humano va avanzando en edad hasta los 10 años, mantiene luego un promedio de 12gr de hemoglobina, tanto para hombres como mujeres, pero cuando empieza el desarrollo sexual y la mujer comienza a menstruar y sus valores de estrógenos se incrementan, los niveles de hemoglobina cambian a favor del hombre por la presencia de los niveles de testosterona, en la etapa adulta el hombre tiene una medida de 15gr y la mujer en edad reproductiva 13.5gr de hemoglobina % y durante el embarazo el nivel mínimo normal debe ser de no menos de 12 gr %.

Si bien se ha demostrado que la lactancia materna protege al niño para desarrollar anemia, esta protección dura aproximadamente hasta los seis meses de edad, posteriormente, si el lactante no recibe suplemento de hierro adicional, el niño desarrolla anemia.

La dieta de los niños menores de 2 años de edad, en la mayoría de los países en vías de desarrollo, es inadecuada en su aporte de hierro, por tal motivo es posible encontrar un gran número de pacientes con esta deficiencia.

Valores normales de Hemoglobina

Edad	Hemoglobina g%	Hematocrito
Nacimiento	17	52
1 mes	14	42
3 a 5 años	12	36
6 a 10 años	13	37
11 a 15 años	13	40
Hombre adulto	15	46
Mujer en edad reproductiva	13.5	41
Embarazo	12	40

Tabla nº 1

Absorción del Hierro

En la primera infancia, como la dieta es enteramente a base de leche, aproximadamente 500ml, de leche materna contiene 0.7mg/L de Fe, pero con una mayor biodisponibilidad que la de vaca con 0.8 mg/L de Fe, lo que resulta evidente porque la leche no reforzada no puede soportar las pérdidas diarias, por lo tanto se establece un balance negativo en las primeras, semanas de vida.

El mecanismo por el cual se absorbe el Fe, se puede dividir en tres etapas 1) El ingreso 2) El mecanismo de absorción a nivel celular y 3) El transporte y utilización a nivel del eritroblasto.

El ingreso

El hierro que ingresa con los alimentos, en una dieta de 2,500 calorías, contiene de 10 a 15 mg de Fe, incorporándose en dos formas, una de ellas llega en forma de HEM (con las carnes) y la otra como sales de hierro ya sean ferrosas o férricas.

Del total solo el 10% se absorbe en condiciones de normalidad, correspondiendo aproximadamente 1mg para el hombre y 1.5 a 2 mg, para la mujer. El HEM-proteína va directamente al duodeno, en cambio las sales sufren un proceso de ionización, porque en su mayoría corresponden a formas férricas Fe⁺⁺⁺, las que deben primero ser reducidas a formas ferrosas Fe⁺⁺ por acción del jugo gástrico (pH 2) estabilizándose y previniendo de esta manera, su precipitación como hidróxido férrico insoluble. Esto puede ser debido en parte a su

quelación de Fe^{+++} , por pequeñas moléculas en el jugo gástrico, tales como; aminoácidos y azúcares, el Fe^{++} es estable y se une a la mucina y así pasa a la segunda etapa. Figura n° 1.

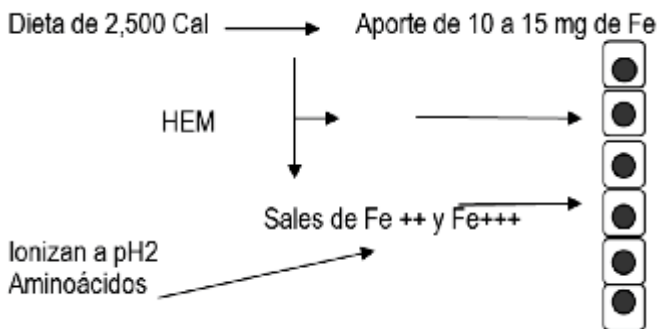


Figura n°1

Mecanismo de absorción a nivel celular

La absorción de Fe requiere que éste elemento atraviese las membranas apical y basolateral de la célula epitelial en el duodeno, para pasar al espacio vascular donde es incorporada a la transferrina, ya en el lumen duodenal, el HEM y las sales siguen caminos diferentes en el cepillo del borde vellosido del duodeno.

El principal sitio de absorción del Fe son las células epiteliales de la mucosa del duodeno, la programación de estas células, para determinar el grado de absorción de Fe, ocurre en las criptas de estas células.

En estas últimas células, la hefaestina (proteína) y el receptor de la transferrina, están localizados en el retículo endoplásmico perinuclear (esta localización es única), en las células epiteliales cripticas, de la parte superior de el intestino delgado.

Si bien es cierto que el rol de la Hefaestina no es muy bien conocido sin embargo, se piensa, que al igual que la captación de Fe por los enterocitos que es muy bien definida, una vez que el Fe ha sido incorporado, el ingreso del Fe es controlado por señales sistémicas y locales en la membrana, la hefaestina modula el ingreso del hierro, a través de su unión con el receptor de la transferrina.

El hierro puede ser atrapado como ferritina dentro de la célula epitelial, previniendo su absorción cuando los depósitos son altos, como es función de los epitelios la descamación, estas células, son descamadas y el Fe es perdido a través de las heces.

La absorción de Fe se modula de acuerdo a las necesidades y a los depósitos. Pero el mecanismo fisiológico, es fácilmente sobrepasado, por una dosis oral de Fe medicinal o por ingestión accidental en el niño.

No existe el bloqueo mucoso de la absorción de Fe, la absorción del Fe también se puede incrementar cuando existe enfermedad crónica del hígado, la bilis puede facilitar la absorción,

Los oxalatos, fitatos y complejos de fosfatos retardan la absorción y sustancias como el ascorbato, piruvato, succinato, fructuosa, cisteína y sorbitol, incrementan la absorción, pero también hay factores fisiológicos, que incrementan la absorción, tales como la hipoxia, anemia e incremento de la eritropoyesis. El grado de saturación de la transferrina, el nivel de Fe plasmático, el grado de clearance de Fe y la concentración de eritropoyetina, todos estos elementos pueden considerarse como mediadores de este incremento.

Cuando la síntesis del HEM es alterada en la intoxicación por plomo, la mitocondria acumula, excesiva cantidad de agregados de Fe amorfo. La mitocondria con excesiva cantidad de Fe, cuando es coloreada con el azul de Prusia, aparece el Fe como anillo de gránulos alrededor del núcleo (sideroblastos en anillo). Figura N° 4.

En la MO normal estos gránulos son demostrables en los eritroblastos, usualmente de 1 a 3, distribuidos en el citoplasma y representan de 20% a 50%, en los precursores eritroides

El HEM-proteína, por acción de una proteasa, libera el HEM de los polipéptidos, ingresando el HEM y por acción de la Heme-oxigenasa, se libera el Fe⁺⁺⁺ y pasa al complejo de paraferitina (mobilferrina+flavina monooxigenasa), donde es convertido a Fe⁺⁺, dirigiéndose hacia el otro extremo celular (lumen vascular) donde existe otra proteína de membrana HFE (Hefaestina), que convierte al Fe⁺⁺ en Fe⁺⁺⁺, listo para continuar con la etapa siguiente.

Además, el Fe⁺⁺⁺-mucina, por acción de la proteína B3-integrina, lleva al Fe⁺⁺⁺ hacia el complejo de paraferitina, donde es convertido en Fe⁺⁺, el cual también migra hacia la HFE, para transformarlo en Fe⁺⁺⁺, listo para ser liberado en la circulación. Figura 2.

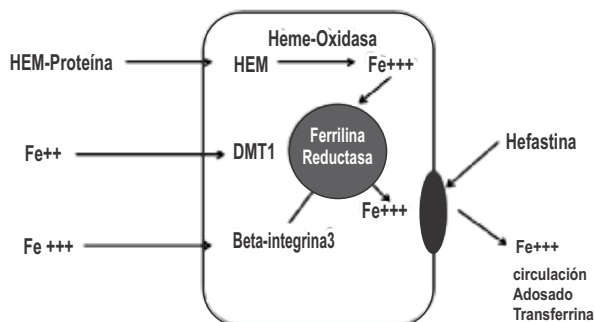
El Fe⁺⁺ que llegó en esta forma pasa la pared celular, para ser transportado por el DMT1 (transportador de metal divalente) hacia la HFE (Hefaestina) para ser convertido en forma de Fe⁺⁺⁺ y pasar a la siguiente etapa. El Fe que ha ingresado a la célula intestinal tiene dos caminos: o se transfiere al plasma en caso de necesidad o es depositado como ferritina si no es utilizado. Figura N° 2

Transporte

El Fe⁺⁺⁺ que ha ingresado al espacio vascular se une a otra proteína, la transferrina, saturándose en un tercio del tamaño de la transferrina, que es la transportadora del Fe hacia el eritroblasto y al depósito.

En la membrana del eritroblasto existe, una proteína que es la Tfr (receptor de la transferrina), pero a nivel de la membrana también existe HFE, que actúa inhibiendo el internamiento de un exceso del complejo transferrina-Fe-receptor.

Absorción del Fe Etapa Duodenal



Tercera etapa: Incorporación del Fe al eritroblasto

El complejo transferrina-Fe-receptor, por endocitosis, penetra al citosol en una vesícula a un pH5, dentro de la vesícula el HFE forma un complejo con la transferrina-receptor, liberándose el Fe⁺⁺⁺ del receptor, la transferrina, y el Fe⁺⁺⁺ se convierte en Fe⁺⁺. La transferrina vuelve al plasma para continuar con el transporte de la vesícula el DMT1, transporta al Fe⁺⁺ a la mitocondria, para ser incorporado en el HEM. Dentro de la mitocondria, el Fe se incorpora a la protoporfirina por acción de la hemisintetasa.

La HFE (Hefastina) es una proteína similar a la ceruloplasmina, ambas son ferróxicidas que sirven como "limpiador" del Fe⁺⁺, del plasma, convirtiéndolo en trivalente, para ser tomado por la transferrina monoférrica. Figura N° 3.

En ausencia de ceruloplasmina, los átomos ferrosos en el plasma entran fácilmente a las células y son depositados en los tejidos, produciendo trastornos celulares con serias consecuencias dañinas para las células.

La ceruloplasmina convierte Fe⁺⁺⁺ a Fe⁺⁺, la forma ferrosa atraviesa la membrana pero no puede unirse a la transferrina por lo que no puede llegar al eritroblasto, el Fe⁺⁺ que es absorbido, entra al plasma y es depositado en páncreas, SNC y retina.

Sin embargo, la ceruloplasmina no cruza la barrera cerebral porque los astrocitos y otras neuroglias, normalmente contienen ceruloplasmina, en sus membranas celulares, donde es oxidado el Fe⁺⁺ y de esta manera se previene la entrada en las células nerviosas, en la aceruloplasminemia, la neuroglia es incapaz de sintetizar ceruloplasmina (12).

El principal sitio de absorción del Fe son las células epiteliales de la mucosa del duodeno, la programación de estas células para determinar el grado de absorción de Fe, ocurre en las criptas de estas células.

En estas últimas células, la hefastina (proteína) y el receptor de la transferrina están localizados en el retículo endoplásmico perinuclear (esta localización es única), en las células epiteliales crípticas, de la parte superior del intestino delgado.

Si bien es cierto que el rol de la Hefastina, no es muy bien conocido sin embargo, se piensa, que al igual que la captación de Fe por los enterocitos es muy bien definida, pero una vez que el Fe ha sido incorporado, el ingreso del Fe es controlado por señales sistémicas y locales en la membrana, la hefaestina modula el ingreso del hierro, a través de su unión con el receptor de la transferrina.

El hierro puede ser atrapado como ferritina dentro de la célula epitelial, previniendo su absorción cuando los depósitos son altos, como es función de los epitelios la descamación, estas células, son descamadas y el Fe es perdido a través de las heces.

La absorción de Fe, se modula de acuerdo a las necesidades y a los depósitos. Pero sí el mecanismo fisiológico es fácilmente sobrepasado, por una dosis oral de Fe medicinal o por ingestión accidental en el niño se produce una intoxicación.

No existe el bloqueo mucoso de la absorción de Fe, la absorción del Fe también se puede incrementar cuando existe enfermedad crónica del hígado, la bilis puede facilitar la absorción, las enfermedades pancreáticas parecen no influenciar la absorción.

Los oxalatos, fitatos y complejos de fosfatos retardan la absorción y sustancias como el ascorbato, piruvato, succinato, fructuosa, cisteína y sorbitol, incrementan la absorción, pero también hay factores fisiológicos, que incrementan la absorción, tales como la hipoxia, anemia e incremento de la eritropoyesis. El grado de saturación de la transferrina, el nivel de Fe plasmático, el grado de clearance de Fe y la concentración de eritropoyetina, todos estos elementos pueden considerarse como mediadores de este incremento.

Cuándo la síntesis del HEM es alterada en la intoxicación por plomo, la mitocondria acumula excesiva cantidad de agregados de Fe amorfo. La mitocondria con excesiva cantidad de Fe, cuando es coloreada con el azul de Prusia, aparece el Fe como anillo de gránulos alrededor del núcleo (sideroblastos en anillo). Figura N° 4.

En la MO normal, estos gránulos son demostrables en los eritroblastos, usualmente de 1 a 3, distribuidos en el citoplasma y representan de 20% a 50%, en los precursores eritroides.

Transporte y absorción del Fe

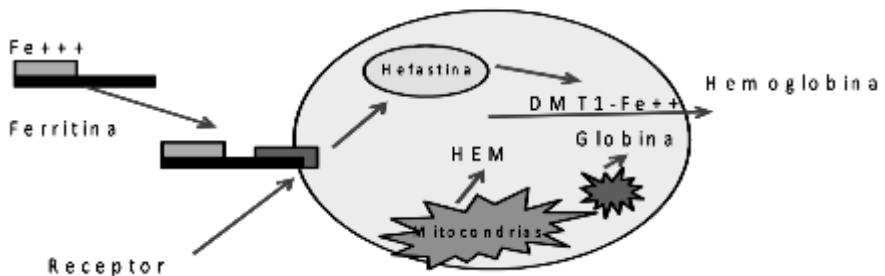


Figura n°3



Figura nº 4

Rol del sistema monocito-macrófago

Bajo condiciones fisiológicas, cerca de 25mg de Fe, son necesarios por día en la producción de los eritrocitos inmaduros en la MO, para la biosíntesis del HEM.

La destrucción de los eritrocitos senescentes y la degradación de la hemoglobina que se produce dentro de los macrófagos, tiene aproximadamente un grado de liberación del 20%, del Fe desprendido de la hemoglobina, posteriormente el 80% es reincorporado a la hemoglobina por el proceso de reutilización del Fe.

El grado de reutilización en condiciones normales es de del 19 % a 60%, en 12 días, el Fe restante entra al pool del depósito, como ferritina o hemosiderina, el que es utilizado, cuando existe un incremento de la demanda del Fe, para la síntesis de hemoglobina.

La perturbación en la reutilización del Fe, se cree que se debe a cambios en la liberación por parte de los macrófagos, así, procesos inflamatorios crónicos causan reducción en el grado de liberación de Fe, por los fagocitos, incrementando el depósito de Fe y produciendo una liberación más lenta del Fe a las células eritropoyéticas.

Los casos de anemia microcítica hipocrómica son consecuencia del menor flujo de Fe del sistema monocito-macrófago para el eritroblasto en desarrollo.

En adición a su rol, en la regulación del tamaño del depósito de Fe, los macrófagos contribuyen a regular la concentración del Fe en el plasma, de la transferrina, de la síntesis de apoferritina y la degradación de la transferrina.

Pérdida de Fe y necesidades

La pérdida del Fe está en relación con la superficie corporal, al primer año de vida se pierde 0.25mg/día, el hombre adulto pierde 1mg/día y la mujer en etapa reproductiva pierde 1.5 mg/día.

Casi toda la pérdida de Fe ocurre por las heces y normalmente representa 1mg/día. La exfoliación, la transpiración al igual que las células descamadas en la orina representa una pérdida pequeña.

La extravasación de sangre por el aparato digestivo es una posibilidad que se puede presentar en cualquier edad, como por causas diferentes como; ingesta de aspirina, hernia de hiato, divertículo de Meckel, hipertensión portal, púrpura de Schönlein-Henoch, colitis ulcerativa, parasitosis intestinal (anquilostomiasis), neoplasias etc.

También, se puede perder a través del tracto urinario, especialmente en la nefritis aguda, en la hemoglobinuria y en otros casos cómo la hemosiderosis pulmonar, en la enfermedad celiaca y la ferropenia que se produce por mala absorción.

Causas fisiológicas de pérdida menstrual y embarazo

El valor medio de la pérdida menstrual es de 30cc de sangre por período (13), llegando a la conclusión, que la tolerancia máxima de pérdida menstrual está entre 60cc y 80cc y que una pérdida superior debe ser considerada como patológica.

En el embarazo, la incidencia de carencia de Fe es posiblemente muy alta, en los estudios patrocinados por OMS, en distintas partes del mundo, el porcentaje de embarazadas que sufren anemia varía entre el 21 % al 80% (14). Los expertos de la FAO y de la OMS estiman que en la mayoría de mujeres las reservas de hierro en el embarazo son de 100mg (15).

Factores Parasitarios y Nutricionales

La anquilostomiasis es una de las parasitosis que se presenta con más frecuencia, casi 600 millones de individuos es América Central y Sur, África, Asia y Oceanía, los portadores de este parasitismo, que tienen mayores cantidades de parásitos son los que sufren pérdidas importantes de sangre, que llevan a la anemia, sumada al factor nutricional propio de estas zonas (16).

El rol de los alimentos en la absorción del Fe ha sido demostrado por Martínez (17), hallando, que los alimentos vegetales, la media geométrica de la absorción de Fe a partir de alimentos vegetales, tanto en sujetos sanos como en ferro-deficientes. Correspondía a los valores siguientes: para el arroz y las espinacas 1%, con valores intermedios para el maíz y las judías secas 3%, para la lechuga 4, para el trigo 5% y para la soja 7%.

Estos resultados, aunque limitados a la absorción de artículos de alimentación simple, proporcionan información valiosa, porque algunos de ellos constituyen la base de la alimentación de ciertas poblaciones.

En cuanto al Fe de origen animal, es de 3% de los huevos al 22% del hígado y músculo de ternera, con valores intermedios de 11% del pescado y 12% de la hemoglobina.

A excepción de los huevos, los alimentos de origen animal tienen dos compuestos principales de Fe absorbible: HEM y ferritina. Se ha descubierto que la absorción de Fe de cada alimento depende de la proporción de Fe y proteínas presentes.

El HEM cuando se administra como hemoglobina, tiene una absorción de 10 a 12% y crece a

La absorción de Fe a partir de cada elemento puede estar afectada por varios factores, así como la absorción de Fe de músculo de ternera no se redujo, o solo lo hizo ligeramente cuando se administró junto a vegetal. En contraste, la absorción de Fe por medio de alimentos vegetales aumentaba al doble cuando se administraba con músculo de ternera o pescado. Figura N° 7

Absorción del Fe a partir de los alimentos

%	Arroz	Espinaca	Judías	Maíz	Lechuga	Trigo	Soja	Hhb	Pescado	Hígado	Músculo
20										█	█
15								█	█		
10					█	█	█				
5			█	█							
2		█									
1	█										

Tabla n° 2. Martínez-Torres Layrise. (Figura N° 7)

Causas de deficiencia de hierro

Nutricional	Mala absorción	Pérdida de hemosiderina
Infantes	Post-gastrectomía	Siderosis pulmonar
Embarazo	Sprue	Hemosiderinuria
Sangrado		
Uterino		
Gastrointestinal		
Parasitario		
Traumático		
Enfermedades hematológicas		

Síntomas y signos clínicos

La variabilidad de los síntomas, entre individuos con anemia moderada o grave, es bastante conocida, además, el hecho que los valores hematológicos preceden a los síntomas clínicos.

Motivo por el cual la mayoría de los casos moderados se descubren cuando se investigan otras causas de molestias. La palidez es el síntoma más objetivo en los niños, generalmente cuando el nivel de hemoglobina se halla por debajo de 7gr (18).

Los síntomas clásicos de la anemia tales como: debilidad, palpitaciones, palidez, tinitus y vértigo, pueden faltar en individuos con niveles bajos de hemoglobina, mientras que en otros,

en cuenta, que los mecanismos compensatorios, como el incremento de 2-3-difosfoglicerato, está en relación inversa con el contenido de hemoglobina, lo que permite una mayor liberación de O₂, en una menor cantidad de hemoglobina (19).

Muchas veces, la administración del Fe, no tiene efectos benéficos sobre los síntomas, pero si definitivamente mejoran los niveles de hemoglobina (20), pero puede ser explicado por un tratamiento no ideal.

A los síntomas propios de la anemia, en el caso de la deficiencia de Fe, hay que sumar los que se presentan en los pacientes con esta deficiencia, como son: Coloiniquia, Glositis, estomatitis angular, aclorhidria, disfagia cricoidea, pica y clorosis.

La incidencia de los cambios hísticos se puede apreciar en la Tabla N° 3, en la que se nota: cuando el paciente tiene disfagia cricoidea, la incidencia de las alteraciones propias de la deficiencia son mayores, tanto para la coloiniquia, la glositis, estomatitis angular, aclorhidria, de lo que es posible deducir que cuando la deficiencia llega a producir la disfagia cricoidea o llamado también síndrome de Paterson-Kelly o de Plumer Vinson, los cambios hísticos observados son también mayores en los otros tejidos.

La coloiniquia, cuando está presente, es casi diagnóstica de deficiencia de Fe. En estos casos la convexidad normal de las uñas desaparece y se convierte en un aplanamiento y concavidad, tomando la "forma de cuchara", acompañada de fragilidad y delgadez de la misma.

La glositis, en las formas más graves, se observa una lengua roja y dolorosa, con aplanamiento y atrofia de las papilas linguales, no se le puede distinguir clínica ni histológicamente, de la glositis de la anemia perniciosa. Las alteraciones más comunes en la lengua corresponden a cierto aplanamiento periférico de la papila lingual y diversos grados de dolor y coloración roja.

En la estomatitis angular se registran grietas y fisuras en los ángulos de la boca, pero que pueden llegar a cicatrices, es menos específica que la coloiniquia.

Las enzimas con contenido de hierro presentan reducción en la citocromooxidasa, en el epitelio bucal, por lo que resulta probable que las enzimas que dependen del hierro, sean las causantes de los defectos en la actividad de la enzima sobre los tejidos, y estas ocasionan cambios funcionales y morfológicos.

Alteraciones faríngeas

La disfagia, a nivel del cartílago cricoides, produce el desarrollo de una membrana que pasa por detrás (tejido) del cricoides, produciendo obstrucción para la deglución y es caracterizada, por atrofia y estrechez de las capas epiteliales y de zonas de hiper-queratinización e infiltración de la submucosa, con células inflamatorias crónicas, las capas musculares muestran cambios degenerativos, atrofia y fibrosis.

Este hallazgo es más frecuente en mujeres y se presenta después de los 40 años, antes de esta edad es poco frecuente.

Varios estudios retrospectivos han comunicado que mujeres con carcinoma de la boca, faringe y esófago han registrado una gran incidencia de disfagia anterior a su enfermedad actual y larga evolución de ferropenia.

Cambios en la mucosa gástrica

La ferropenia crónica puede ir acompañada de una variedad de cambios de la mucosa gástrica, desde la gastritis superficial a la atrofia gástrica. La gastritis superficial se caracteriza por una infiltración de la lámina propia con células inflamatorias, a menudo en grado máximo en la superficie mucosa. La superficie epitelial muestra alguna anomalía, pero no hay una atrofia definida o glándulas específicas.

La gastritis atrófica se caracteriza por presentar atrofia de las glándulas específicas, además de la infiltración con células inflamatorias, en la gastritis atrofica gástrica hay una completa atrofia de las glándulas y no se registra ninguna infiltración inflamatoria importante (21).

Incidencia de los cambios hísticos asociados con anemia ferropénica:

Hallazgos	Alteraciones ungueales	Glositis %	Estomatitis %	Aclorhidria %
Anemia ferropénica	26	33.4	15	32,2
Síndrome De Paterson Kelly	41.2	58.1	48.1	79.4

Tabla nº 3 Ahlbom 1936. Brit J Medical

Como se puede apreciar en la tabla nº 2, cuando se presenta el Síndrome de Paterson Kelly, los hallazgos correspondientes a los cambios hísticos estos se incrementan considerablemente.

Cambios secuenciales de la deficiencia de hierro

La deficiencia de Fe se produce a través de un largo periodo de tiempo, permitiendo que la depleción de los depósitos de Fe se realice progresivamente trayendo como consecuencia la presencia de anemia. Tabla Nº 4.

La evolución de esta disminución progresiva puede ser evaluada por la observación directa del Fe, almacenado como hemosiderina en las células reticuloendoteliales de la MO, éste es un método sencillo y preciso que evalúa el depósito (22), con la siguiente escala: 0: ausencia de Fe, I-II: visible, III-IV abundante.

La determinación de la ferritina también permite la valoración indirecta de los depósitos del organismo (23). Los niveles de ferritina reflejan las reservas de Fe y tienden a disminuir a valores más bajos, antes que sea afectada la síntesis de hemoglobina. Sin embargo, la ferritina es una proteína de fase aguda y por lo tanto puede incrementarse en respuesta a infecciones o estrés, por ello la correlación entre niveles bajos de hemoglobina y ferritina es débil.

Los valores normales de ferritina oscilan entre 20 y 300ug/L, pero hay que tener en cuenta que la concentración de la ferritina varía con la edad y sexo, sin embargo, las mujeres adultas tienen en promedio 30ug/L. Existe una estrecha correlación entre la disminución del depósito de Fe, en la hemosiderina con la disminución de los niveles de ferritina (24).

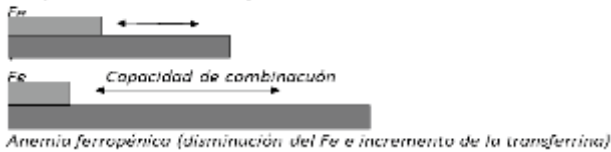
Estos dos indicadores de la deficiencia son acompañados por otros indicadores como el nivel de hemoglobina, de la transferrina, hierro sérico, absorción, disminución del porcentaje de saturación de la transferrina, tal como se objetiva en tabla n° 4.

La evolución de la deficiencia puede ser dividida en tres etapas: la primera, en la que hay una disminución del depósito, con determinados cambios hematológicos pero sin afectar la morfología de los hematíes, pero a pesar de ello los indicadores de transferrina y ferritina se modifican ligeramente y el nivel de hemoglobina permanece aparentemente normal y los hematíes son normocrómicos.

En la segunda etapa, desaparece el Fe en el depósito y ha empezado a fallar la hematopoyesis. Las determinaciones que pretenden evaluar esta etapa son: Fe sérico, porcentaje de saturación de la transferrina, transferrina total, porcentaje de sideroblastos y protoporfirina eritrocitaria libre. La transferrina se incrementa como un mecanismo compensatorio, la ferritina disminuye aún en mayor nivel, hay un incremento de la absorción de Fe, existe una mayor disminución del Fe plasmático, disminuye el número de sideroblastos, (aquellos normoblastos que contienen Fe), el porcentaje de transferrina al crecer y disminuir el Fe sérico la capacidad de combinación se incrementa como podrá apreciarse más adelante en un gráfico n° 5.

En la tercera etapa, debido a la ausencia total del Fe, ya no es posible mantener una eritropoyesis adecuada, instalándose recién una anemia microcítica hipocrómica, la microcitosis es la expresión de una disminución de la síntesis de hemoglobina y de un mecanismo compensatorio de una división adicional, que reduce el tamaño del eritrocito y se acentúan los cambios en las determinaciones hematológicas (25). Como se puede apreciar, los valores alterados están señalados en tabla n° 4.

Comportamiento de la transferrina en la anemia



	2 u 3 +	0 a 1 +	0	0
Fe en MO				
Transferrina/ug/ml	380±80	360	390	410
Ferritina /ug/L	100 +/- 60	20	10	10
Absorción de Fe %	5 a 10	10-15	0 a 20	>40
Fe plasmático ug/ml	115 ±60	115	<60	<40
Sideroblastos	40% a 60%	40% a 60%	< 10%	<10
Saturación de Transferrina %	35±15	30	<15	<10
Protoporfirina eritrocitos Ug/dl	30	30	100	200
Eritrocitos	Normales	Normales	Normales	Microcíticos Hipocrómicos

Tabla n° 4. Bothwell TH. 1979

Poblaciones de mayor riesgo para la ferropenia

Hay poblaciones con mayor riesgo para sufrir deficiencia de Fe, como los niños a la edad de un año y durante el período de crecimiento, mujeres en edad fértil, sobre todo si tienen antecedentes de menstruaciones abundantes y no existe un suplemento adecuado de hierro.

Mujeres embarazadas, pacientes adultos de ambos sexos, con historia de enfermedad gastrointestinal y sujetos sometidos a cirugía gástrica, después del año. Malas condiciones de nutrición, parasitismo intestinal. La ingesta continua de ácido acetil salicílico, aumenta la pérdida intestinal diaria de sangre hasta 2ml (26).

Los lactantes y los niños plantean problemas similares a los adultos en la ingestión, absorción, utilización y pérdida de Fe, pero además tienen el factor de crecimiento. Como se ha señalado anteriormente, la cantidad de Fe al nacimiento dependerá de la concentración de sangre y del volumen de sangre, este último en relación con el peso.

El crecimiento desde el nacimiento es muy rápido el recién nacido en un año puede triplicar su peso y en la pubertad se gana peso y se crece, los que son causantes de la frecuencia de anemia ferropénica durante esta época, si no existe un suplemento adecuado del Fe nutricional.

En las mujeres las causas fisiológicas, como la menstruación y el embarazo, son causales de deficiencia de Fe, en la mujer menstruante puede tener una pérdida mensual mayor que lo normal, lo que le causará deficiencia de Fe y en las mujeres embarazadas el desarrollo del feto, trasvasará el Fe de la madre en flujo contra corriente, es decir la madre puede tener menor nivel sanguíneo de Fe que el feto; pero a pesar de ello el Fe pasará de madre a hijo, por lo que es necesario el suplemento de Fe a la madre gestante.

La pérdida menstrual

Como se ha señalado anteriormente, esta pérdida menstrual media es estimada en 30ml por ciclo, cantidades por encima de estos valores corresponden a hipermenorrea (60 a 80ml) (27).

Las pérdidas menstruales se comportan en muchos casos como una vía de empobrecimiento de los depósitos de hierro, tal como ha sido reportado por Rybo en Suecia (28).

Tres hechos importantes se pueden apreciar en el balance de hierro en las mujeres en edad fértil: La prevalencia de la deficiencia de hierro es mayor en las mujeres con edades superiores a los 45 años.

El uso de dispositivos intrauterinos conducen a mayores pérdidas menstruales, demostrándose que el 20% de las mujeres portadoras de estos dispositivos tienen deficiencia de hierro y el 10% desarrollan anemia ferropénica (29).

En cambio, un efecto contrario se observa en el uso de los anticonceptivos orales, probablemente debido a la interacción entre estrógenos y progestágenos, en la distribución del Fe y a un ahorro real; en la cantidad de sangrado menstrual que puede llegar hasta el 50% (30).

El embarazo

El embarazo significa un gasto para la madre, de su masa de Fe, en relación con el suplemento de Fe necesario; para depósito de Fe en el feto, para mantener un buen nivel de hemoglobina,

además para el tejido que forma la placenta y el cordón umbilical, y la hemorragia que se produce al momento del parto, son pérdidas que se calculan en 1,275mg de Fe, la cesación de las menstruaciones tiene un ahorro de aproximadamente 196mg de Fe, tabla n°5.

Para un embarazo normal de 40 semanas, la madre requiere, un suplemento de Fe, de 3.6 mg/día, sin embargo, esta mayor necesidad se instaura progresivamente, así al inicio del embarazo (primer trimestre) los requerimientos son de 0.8mg/día, 4.4mg/día (segundo trimestre) y 8.9mg/día al final del mismo (32).

Necesidades de Fe en el embarazo

Fierro excretado: heces, orina, sudor	225mg
Fe fetal	300mg
Fe para placenta	50mg
Incremento la masa de hematíes	500mg
Pérdida de sangre durante el parto	200mg.
Total	1,275mg
Tabla n° 5	

Deficiencia de Fe en la infancia

Las necesidades de Fe exógeno, durante los primeros 4 meses de la vida, son escasos a pesar del aumento del volumen sanguíneo en relación al incremento del peso. El recién nacido tiene una cifra de hemoglobina media de 17gr% y al final de este periodo aproximadamente a los nueve meses su valor de hemoglobina media es de 12,5g %, por lo que el balance se equilibra con la mayor hemoglobina que obtuvo al nacimiento, por eso son raros los casos de déficit en este período (32), sin embargo, hay que tener en cuenta que esto dependerá del valor de hemoglobina al nacimiento, así en nuestro medio, por ejemplo en la maternidad de Lima el promedio de hemoglobina de los niños al nacimiento es de solo 15 gr%, lo que los pondría en desventaja al aumentar su peso, sin un buen suplemento.

Sin embargo, de los 4 a los 12 meses, como hay una rápida expansión del volumen sanguíneo, las necesidades de Fe exógeno son mayores para mantener una concentración media de hemoglobina de 12,5 gr % por esta razón, es la etapa crítica en el desarrollo de un déficit de hemoglobina (33).

La dieta de los niños menores de 2 años de edad, en la mayoría de los países en vías de desarrollo resulta insuficiente en el aporte de Fe.

La anemia en el Perú si representa un problema de Salud Pública. Según el reporte del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición se estima que la anemia ferropénica se encuentra en el 49% en los niños menores de 5 años, en el 32% de las mujeres en edad fértil y en el 50% de las mujeres embarazadas (34).

Tanto la leche materna, como la de vaca contienen cantidades similares (1mg/L), sin embargo, la leche materna tiene el beneficio de una mayor disponibilidad, así la absorción de la leche de vaca es de 8% y la materna de 19% (35).

Exámenes de laboratorio

El tipo de anemia puede ser: normocítica normocrómica o microcítica hipocrómica

Hemoglobina disminuida

Hierro sérico disminuido

Capacidad de combinación de la transferrina incrementada

Porcentaje de saturación de la transferrina disminuida

Ferritina disminuida

Hemosiderina del MO, disminuida o ausente.

Tratamiento

Es interesante hacer notar que se han hecho estimaciones de la incidencia de la deficiencia de Fe, en base a la respuesta del suplemento de Fe, cuando en una muestra casi al azar de mujeres en edad fértil, en Upsala (Suecia), se encontró que la frecuencia de respuesta fue de 17 % a la administración del Fe (36). Lo cual demuestra que en los grupos de mayor riesgo hay determinado porcentaje de deficiencia de Fe, que podría ser tratada con anticipación.

Como se ha señalado el Fe, ingresa con los alimentos y lo hace en dos formas, como HEM y como sales férricas o ferrosas.

La cantidad de Fe del HEM absorbido, en condiciones de normalidad, depende de la cantidad de carne ingerida al igual que las sales, férricas o ferrosas, normalmente el porcentaje de absorción procedente de las sales es de 1% a 2%, y del que ingresa por el consumo de carne es de 4% a 6%, lo que implica un factor nutricional.

El paciente ferropénico es capaz de elevar la absorción del 2%, al 10% y hasta el 20% y 40% del Fe procedente de la carne (37).

Normas de la alimentación pediátrica

Dependiendo del tipo de alimentación adoptada es conveniente seguir las siguientes consideraciones:

Si se emplea alimentación no fortificada con fierro.

Mantenga la lactancia materna al menos hasta el sexto mes.

No use leche fresca de vaca al menos hasta el noveno mes.

Use alimentos ricos en ácido ascórbico y zumos de frutas, e introduzca la carne a partir del sexto mes.

Uso de alimentación fortificada con fierro y ácido ascórbico.

Si usa leche de vaca, utilice una fórmula fortificada con Fe y ácido ascórbico

Utilice cereales, o cereales y leche de vaca fortificada con Fe y ácido ascórbico

Use jugos de frutas fortificados con ácido ascórbico con la ingesta de alimentos.

¿Qué preparado elegir?

La forma ferrosa tiene el porcentaje de absorción tres veces superior que la forma férrica, porque esta última presenta mayor tendencia a formar compuestos insolubles, en el ambiente alcalino del intestino (38).

Además, el ácido ascórbico ha demostrado ser eficaz para mejorar la absorción del Fe, pero dosis superiores a los 200mg (39), en conclusión, son preferibles las sales ferrosas y el ácido ascórbico debe ser usado solo en casos necesarios, porque eleva el costo del tratamiento.

La dosis ideal

Es la de 200 mg de Fe elemental, entendiendo por esto que el comprimido de 500mg de sulfato ferroso, solo contiene 100 mg de Fe elemental, que es lo que va a ser absorbido y que el resto corresponde al sulfato. En el caso de la ferropenia aumentará la absorción entre 5% y 10%, lo que supone un ingreso será 10 a 20mg/día y este porcentaje de absorción, decrecerá conforme se recupere el nivel de hemoglobina.

Es importante tener en cuenta la forma como debe administrarse el Fe terapéutico, porque se ha demostrado que la absorción del Fe se reduce en un 40%, cuando éste se administra con los alimentos, por lo que el Fe debe darse por lo menos media hora antes de las comidas (40).

Con los alimentos, usualmente ingresan vegetales y estos elementos contienen fitatos, los cuales forman con el hierro compuestos insolubles y el hierro administrado en estas condiciones, como medicamento, no puede ser absorbido en forma adecuada y será desechado con las heces sin cumplir el objetivo del tratamiento.

Duración del tratamiento

Como la depleción del Fe, se ha producido lentamente, se requiere de un determinado tiempo para corregir la anemia y llenar el depósito (41).

Por lo tanto, el tratamiento se debe mantener hasta alcanzar el nivel óptimo de hemoglobina y luego mantener la terapia por lo menos 2 meses, para lograr llenar el depósito, porque todo el Fe que va ingresando, al inicio de la terapia, se emplea en la producción de hemoglobina, mientras subsiste la anemia y después de alcanzar el nivel ideal de hemoglobina, el hierro absorbido recién comienza a depositarse, calculando el tiempo de dos meses como prudencial para este cometido, porque se estima que conforme aumenta el nivel de hemoglobina la absorción disminuye.

Además la dosis variará de acuerdo con la edad tabla n°6.

Tratamiento de la deficiencia de Hierro

Adultos:	200mg de Fe elemental/ 24 h.
Mujeres embarazadas:	200mg a partir del 2° Trimestre
Niños:	
De 1 año	¼ de dosis /24h
De 3 años	1/3 de dosis/24h
De 7 años	½ dosis/24h

Lactantes (no exceder de 15mg/24h)

Peso entre 1,500 a 2,500 gr: 2mg/kg/24h

Entre 1,000 a 1,500g: 3mg/kg/24h

Menores de 1,000g: 4mg/kg/24h.

Tabla n°6

En cuanto a la feroterapia parenteral: existen dos preparados para esta terapia, el fierro dextrán (Inferon) y el fierro sorbitol (Yectofer), se ha sugerido que el fierro sorbitol, por tener menor peso molecular, se encuentra más rápidamente en las células reticuloendoteliales que el compuesto dextrán, por lo que su disponibilidad puede ser mayor (42).

Sin embargo, no podemos dejar de asumir, que la MO tiene una capacidad limitada de producción la cual no se puede sobrepasar, además, no hay que olvidar los efectos colaterales, que pueden desarrollar éste tipo de terapia como pigmentaciones locales, linfadenopatias, exantemas y hasta reacciones anafilacticas, lo que hace que sea restringido su empleo para casos de mala absorción u otros en lo que se juzge necesario.

Bibliografía

- 1) Gay J, Padrón M, Amador M. Prevención y control de la anemia y la deficiencia de Fierro en Cuba. Rev Cubana Aliment Nutr. 1995; 9: 52-61.
- 2) Grantham S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children J Nutr 2001; 131: 649S-668S.
- 3) Weaver LT. Feeding the weanling in the developing word: problem band solution. Int J Food Sci Nutr 1994; 45: 127-134.
- 4) Nitzan D, Leventhal A, Averbuch Y, et al. Five decades of trends in anemia in Israeli infants: implications for food fortification policy Eu J Clin Nutr 2001; 55: 82-87.
- 5) Rodman T, Close H and Purcell MK. The oxyhaemoglobin dissociation curve in anaemia. Annals of Internal Medicine 1960.52: 295-309
- 6) Eaton, JW, and Brewer GJ. The relationship between red cell 2-3-diphosphoglycerate and levels of hemoglobin in the human. Proceeding of National Academy of Sciences. 1968.61: 756-760.
- 7) Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta alter birth. Lancet 1969;ii: 871-873.
- 8) Josephs HW. The iron of the newborn baby Acta Paediatrica 1959; 48: 403-418.
- 9) Smith CA, Cherry RB, Maletskos, et al. Persistence and utilization of maternal iron for blood formation during infancy. J Clin Invest 1955; 34: 1391-1402.
- 10) Saddi R, Schapiro G. Iron requirements during growth. In iron deficiency. Ed. Hallberg I, Harwerth HG and Vanoti A. 1970;pp 183-198.
- 11) Burman D. Iron requirements in infancy Br J Haematol 1971; 20: 243-247.
- 12) Fairbank, VF, Brandhagen DJ. Disorders of iron storage and transport. 6ªed. Williams Hematology. McGraw-Hill 2001: pp489-502.

-
- 13) Hallberg L, Nilsson L. Constancy of individual menstrual blood loss. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1964; 43: 352-356.
 - 14) WHO Scientific Group on Nutritional Anaemias. World Health Organisation Technic of Report Series 1968 N° 405.
 - 15) FAO/WHO Expert Group. Requeriments of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B12, Folato and Iron. WHO Technical report Series. 1970. N° 452.
 - 16) Roche M, Layrisse M. he nature and causes of "Hookworm" anemia". *J Trop Med Hygienic* 1966; 15: 1031-1102.
 - 17) Martinez-Torres C, Layrisse M. Iron absorption from veal muscle. *American Journal of Clinical Nutrition* 1971; 24 521-540.
 - 18) Lahey ME. Iron deficiency anaemia. *Pediatric Clinic of North America* 1957; 4: 481-495.
 - 19) Rodman T, Close PH and Purcell MK. The oxyhemoglobin dissociation curve in anemia. *Ann Intern Med* 1960; 52: 295-309.
 - 20) Elwood PC and Hughes D. Effect of oral iron therapy on the symptoms of anaemia. *British J Preventive and Social Medicine* 1966; 20: 172-175.
 - 21) Chisholm M. Alteraciones hísticas asociadas con deficiencia de hierro. *Clínica Hematológica*. 1/2. 1974: pag61-77.
 - 22) Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Sem Hematol* 1982; 19: 6-8.
 - 23) Worwood M. Ferritin in human tissues and serum. En Jacobs A. Disorders of iron metabolism. *Clinic hematol* 1982; 11: 275-307.
 - 24) Rybo E, Bengtsson C, Hallberg L, Lindstedt G, Lundberg P. Serum feritin concentration compared to other iron-store variables in the diagnosis of iron deficiency. *Scand J Haematol* 1985; 43: 87-100.
 - 25) Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306: 1520-1528.
 - 26) Charlton RW, Bothwell TH. Definition, prevalence and prevention of iron deficiency. En: Jacobs A. Disorders of iron metabolis. *Clin Haematol* 1982; 11: 309-325.
 - 27) Rybo G. Physiological causes of iron deficiency in women: Mestruation and pregnancy. En: Callenger ST. Iron deficiency and iron overload *Clin Haematol* 1973; 2: 269-290.
 - 28) Rybo E. Iron Status of 38 years-old women in Gothenburg Sweden. *Scand J Haematology* 1985; Suppl-43:41-56
 - 29) Dalman PR. Iron deficiency in the weanling: A nutritional problema on the way to resolution. *Acta Paediatr scad* 1986; Suppl; 323:50-57.
 - 30) Mardell M, Zilva JF. Effect of oral contraceptives on the variations in serum-iron during the menstrual cycles *Lancet* 1967; ii: 1323-1325.
 - 31) Rybo G. Physiological causes of iron deficiency in women: Mestruation and Pregnancy. En: Callender ST. Iron deficiency and iron overload. *Clin Haematol* 1973; 2: 269-290.
 - 32) Dallman PR, Reeves JD, Driggers DA Lo YET. Diagnosis of iron deficiency: The limitations of laboratory test in predicting response to iron treatment in 1-year-old infants *J Pediatr* 1981; 98:376-381.

-
- 33) Addy DP, Happiness IS: Iron. *Br Med J* 1986; 292:969-970.
 - 34) Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición Informe Nacional de los niveles de hemoglobina y prevalencia de anemia en niños de 12 a 35 meses y mujeres en edad fértil 2003. Lima-Perú 2003.
 - 35) McMillan MA, Landaw SA, Oski FA. Iron sufficiency in breast-fed infants and the availability of iron from human milk. *Pediatric* 1976; 58: 686-691.
 - 36) Garby I, Irmell and Werner I. Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community III, estimation of prevalence based on response to iron supplementation. *Acta Med Scand* 1969; 185:113-117.
 - 37) Martínez-Torres L, Layrysse M. Nutricional factors in iron deficiency and iron overload. *Clin Haematol* 1973;2: 339-352.
 - 38) Brise HB, Hallberg L. A method for comparative studies on iron absorption in man using two radioiron isotopes *Acta Med Scand* 1962; 376: 7-22.
 - 39) Callender ST. Treatment of iron deficiency. En: Jacobs A. Disorders of iron metabolism *Clin Haematol* 1982; 11: 327-338.
 - 40) Brise H. Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy *Acta Med Scand* 1962; 376: 39-45.
 - 41) Bentley DP, Jacobs A. Accumulation of storage iron in patients treated for iron deficiency anemia *Br Med J* 1975; 2: 64-66.
 - 42) Kernoff LM, Dommissé J, DuToit ED. Utilization of iron dextran in recurrent iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1975; 30; 419-424.

II) Anemias Macroscíticas

Se denominan anemias macroscíticas, aquellas en las que el volumen del hematíe excede a las 100u³. Estas anemias pueden ser de dos tipos: megaloblásticas y no megaloblásticas.

En el segundo grupo, no megaloblástica, se incluyen aquellos casos que presentan solo la macrocitosis, como consecuencia, de un trastorno de la hematopoyesis por diversas causas, ejemplo en algunas anemias hemolíticas con reticulocitosis, este elemento aún inmaduro, tiene mayor tamaño que el eritrocito, sin embargo, no podemos dejar de mencionar que en las anemias hemolíticas crónicas, es posible que se establezca una deficiencia ácido fólico. En cambio, el grupo megaloblástico se caracteriza por presentar megaloblastos en la MO, como consecuencia de un trastorno de la hematopoyesis en la síntesis del DNA, y la causa de ellas puede ser consecuencia de: a) déficit de vitamina B12 y b) déficit de ácido fólico.

Aunque, en la macrocitosis megaloblástica los megaloblastos son el signo morfológico más característico del compromiso hematológico, tanto para la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, sin embargo, también el término megaloblástico puede ser aplicado a células epiteliales de la mucosa bucal, vaginal y de otros tejidos que resultan afectados por el déficit de este elemento, especialmente aquellos con intenso recambio celular.

El 20% a 35% de pacientes con déficit de cobalamina (B12) presentan trastornos neurológicos debido a desmielinización de los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, degeneración combinada latero-posterior. Pero en el déficit de folatos es raro el compromiso

del sistema nervioso, sin embargo, se ha observado cambios neurológicos y metabólicos, como neuropatía periférica, psicosis (1) e incremento de la homocisteína, lo que se asocia a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (2).

Clasificación de la deficiencia de vitamina B12

- **Trastornos de absorción**
 - Causas gástricas
 - Síndrome de Zollinger-Ellison
 - Anemia perniciosa
- **Errores del metabolismo**
 - Enfermedad de Imerslund-Grasbeck
 - Deficiencia congénita de factor intrínseco (FI)
 - Deficiencia de transcobalamina (TC-II)
 - Deficiencia del transportador, anemia perniciosa juvenil
- **Disminución de ingreso**
 - Vegetarianos
- **Causas intestinales**
 - Resección de ileón o enfermedad del mismo
 - Síndrome del asa ciega
 - *Diphyllobothrium Latum*
- **Requerimientos incrementados**
 - Embarazo

Composición de la cobalamina (vit B12)

La cobalamina está compuesta por un anillo porfirínico llamado corrina, y un nucleótido benzimidazólico, unidos a un átomo central de cobalto que se une al nucleótido benzimidazólico y por el otro extremo a un radical de naturaleza variable, estas dos primeras sustancias corresponden a la porción constante que se unen a una porción variable, que puede ser un radical metilo, cianida o hidroxilo. El término vit B12, algunas veces es empleado como término genérico para los corrinoideos, pero es más conocido como cianocobalamina. Figura 1.

De las cuatro cobalaminas; son importantes en el metabolismo celular dos de ellas, la cianocobalamina y la hidroxicobalamina y las otras dos son álcali-derivadas y son sintetizadas a partir de la hidroxicobalamina y sirven como coenzimas, la metil cobalamina es la que se encuentra en el plasma en mayor cantidad y la dexosiadenosilcobalamina, está localizada preferentemente en el hígado.

Las enzimas que contienen methylcobalamina como grupo prostético cataliza la formación de metionina de la homocisteína y es considerada importante en la generación de metionina para otros procesos biosintéticos.

Estructura de la vitamina B12

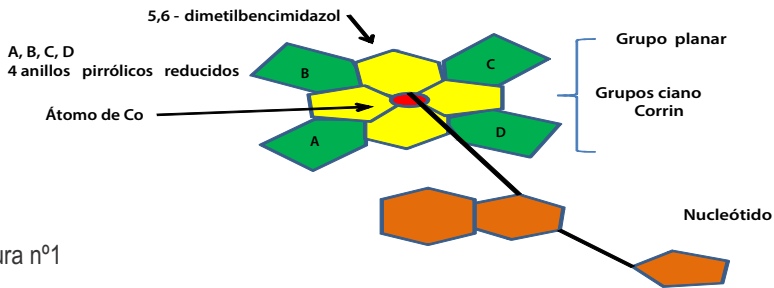


Figura nº1

Fuentes de cobalamina y requerimientos diarios

Los aportes de cobalamina los dan los alimentos de origen animal, como carne, huevos, hígado, leche. Una dieta balanceada contiene entre 5 a 30ug, de los cuales se absorben de 1 a 5ug y la pérdida es estimada en 0.1 a 0.2 %, del total del cuerpo, a través de la orina, saliva, bilis, siendo el contenido total de vit B12 de 2 a 5 mg en el adulto, con aproximadamente 1mg en el hígado. Esta pérdida lenta es lo que explica que la anemia se desarrolle a través de los años. Los órganos más ricos en cobalamina son el hígado y el riñón.

Absorción de la vit B12 o cobalamina

En el proceso de absorción intervienen tres proteínas: 1) cobalofilinas 2) el factor intrínseco (FI) y 3) receptor celular.

1) Las cobalofilinas son glucoproteínas secretadas por las glándulas salivales y mucosa gástrica y tienen por función: la de fijación de cualquiera de las cobalaminas que ingresen.

2) En 1929 y 1930, Castle postuló que existía en el jugo gástrico un factor esencial para la hematopoyesis. En 1966 (3) se aisló el FI, con un peso molecular entre 45,000 y 60,000, esta glicoproteína tiene dos cadenas polipeptídicas que son sintetizadas por las células parietales del fundus y cardias gástrico y su estimulación es dada por los mismos efectores del ácido clorhídrico, tiene como función unirse a la cobalamina, pero no a sus análogos.

3) El receptor celular está localizado: en las células yeyunales y su función consiste en fijarse al complejo FI + cobalamina, para que pueda ser absorbida, el proceso de absorción puede ser dividido en tres etapas a) oral b) gástrica duodenal y c) yeyunal.

a) En la etapa oral, al ingresar los alimentos que contienen las cobalaminas, la masticación permite la secreción salivar que como sabemos contiene las cobalofilinas, que son las que permiten la liberación de las cobalaminas (vit B12), de los alimentos que lo contienen, para continuar a la segunda etapa después de la deglución.

b) En la etapa gástrica, se continúa con la liberación de las cobalaminas porque la capacidad de las cobalofilinas es superior a la capacidad de unión con el FI.

c) La etapa duodenal-yeyunal continúa con el proceso, donde se produce la proteólisis del complejo cobalamina-cobalofilina, por acción de una proteasa pancreática, al ser liberada la

cobalofilina, ésta se une al FI, para ser transportada al yeyuno, donde se forma el complejo FI + B12 + receptor, el cual requiere de Ca y ph alcalino y por un proceso de endocitosis se interna dentro de la célula, liberándose la cobalamina. Figura N° 2.

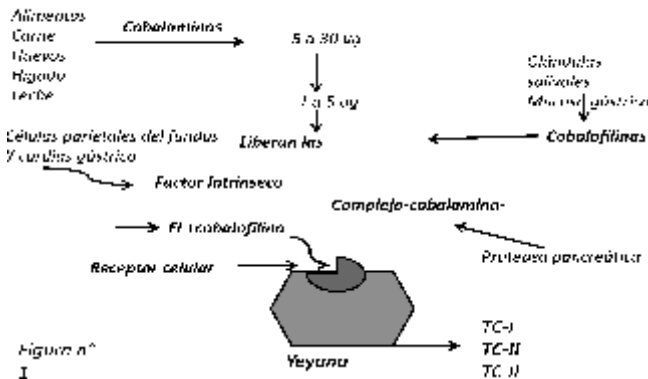
Transporte de la vitamina B12

Una vez liberada la cobalamina en la célula yeyunal, esta pasa al lumen vascular y allí necesita de un transportador. En el plasma existen tres transcobalaminas la I, II y la III, de estas proteínas, solo la transcobalamina II es la transportadora de la B12, en cambio las TC-I y TC-III, que son sintetizadas por los granulocitos neutrófilos o sus precursores (4), ambas logran fijar entre el 70% y 90% de la cobalamina circulante, pero no la transportan para su utilización por eso es que el déficit de ambas no produce anemia megaloblástica (5), pero si el déficit congénito de la TC-II produce megaloblastosis (6).

La metilcobalamina (McCbl) es la cobalamina que se encuentra en mayor cantidad en el plasma (7). Tanto la TC-I y TC-III son sintetizadas por los granulocitos, pero la primera tiene mayor grado de saturación para la cobalamina y la segunda es producida por los elementos más diferenciados, con un menor grado de saturación, por eso es que en los síndromes mieloproliferativos, tales como LMC, donde existe un aumento de la TC-I, explica la elevación sérica de la B12.

En cambio, la TC-II es sintetizada por las células hepáticas, macrófagos y células endoteliales. Una vez que la cobalamina, se une a la TC-II, es transportada a las diferentes células para su utilización.

Absorción de la vitamina B12



Anemia perniciosa

La anemia perniciosa es un trastorno en el cual además de la anemia megaloblástica, se encuentra gastritis atrófica y aquilia gástrica, la que lleva a la deficiencia de FI, esta ausencia del FI conduce a la mala absorción de la cobalamina y subsecuentemente al déficit de vit. B12 (cobalamina), que es causante: de la anemia macrocítica asociada a una MO megaloblástica, y con desarrollo de neuropatía (8). El factor intrínseco es una glicoproteína de alto peso molecular, producida por las células parietales de la mucosa gástrica.

La primera descripción de la enfermedad generalmente se atribuye a J S. Combe un clínico escocés, que comunicó un caso en 1822 y presupone una asociación con el sistema digestivo. En 1849, Thomas Addison da una descripción detallada, de un interesante caso de anemia, en la “London Medical Gazette” publicada en 1855 de una probable enfermedad heterogénea y hace la primera mención de anemia perniciosa, pero creía que era una enfermedad relacionada con las glándulas adrenales.

En 1872, Biermer, le da el nombre de “progresiva anemia perniciosa”. En 1876, J Cohnheim, describe los hallazgos de MO.

En 1880, Erlich, designa por primera vez a los precursores eritroides, como megaloblastos y en 1884 Leichtensteern, da cuenta de las anomalías neurológicas en la Anemia Perniciosa. En 1898 Richard C. Cabot, el prominente clínico de Boston, publica el texto de hematología, en el cual describe los hallazgos clínicos y morfológicos de la anemia perniciosa. Joseph Arnet, en una monografía de desórdenes de la sangre, hace la descripción de los leucocitos polimorfonucleares, con más lobulaciones que los normales en los casos de anemia perniciosa. Murphy, en 1926, comunica, el éxito logrado con el tratamiento a base de extractos de hígado (9).

La vitamina B12 es esencial en numerosas reacciones, siendo las dos más importantes la síntesis del aminoácido metionina a partir de la homocisteína, reacción de especial interés pues no solo requiere metilcobalamina, sino la presencia del folato como coenzima y la segunda es el paso en el catabolismo del propionato, en la conversión del metilmalonil CoA a succinil CoA.

Aspectos clínicos de la anemia perniciosa

En la historia clínica de los pacientes con anemia perniciosa, generalmente suelen presentar antecedentes personales y en forma esporádica familiares, de anemia y de molestias digestivas, que no son lo suficientemente claras para establecer el diagnóstico.

En el 95 % de los casos de macrocitosis, corresponden a trastornos de la eritropoyesis, en relación a la síntesis del DNA, mientras el 5% restante corresponden a otras causas, como por ejemplo en la anemia refractaria, integrante del síndrome mielodisplásico y síndrome de Di Guglielmo (M6).

Desde la clásica descripción de Addison en 1849 y 1855, permanece como la descripción más completa de la enfermedad, sin embargo, en algunos pacientes, es posible encontrar clínicamente una expresión completa de la enfermedad, pero en muchos otros pacientes el inicio es insidioso y pueden complicarse inicialmente con debilidad, fatiga, letargia y palidez, síntomas propios de cualquier tipo de anemia.

Si bien es cierto que las descripciones originales corresponden al fenotipo nórdico: de piel amarillo limón, canicie prematura, ojos azules y orejas grandes, sin embargo, es posible encontrarla en todos los grupos raciales y siendo más frecuente en hombres que en mujeres (10).

La expresión clínica más característica corresponde a una triada compuesta por anemia, síntomas neurológicos (pero no siempre presentes) y molestias digestivas.

Las manifestaciones neurológicas son a menudo insidiosas y pueden preceder al desarrollo de la anemia por meses o años, los dedos pueden ser los más involucrados en las parestesias, estas parestesias a menudo comienzan lentamente por los miembros inferiores y superiores siendo simétricas, pudiendo ser también involucrados hasta el tronco.

Un hallazgo importante es la pérdida de la sensibilidad vibratoria, el paciente comienza a experimentar parestesias de pies y dedos, como expresión de la neuropatía periférica, y subsecuentemente la combinación de compromiso de las columnas laterales de la médula espinal, puede afectar el cerebro como también el sensorio, cambios motores y cambios psíquicos, dificultad para la deambulación, signos de espasticidad, hipereflexia, Babinsky y signo de Romberg positivos, además alteraciones del gusto y el olfato. Se producen lesiones de desmielinización progresiva, de los cordones laterales y posteriores de la médula espinal con compromiso degenerativo, por eso cuando el proceso está avanzado ya es difícil la recuperación de las lesiones neurológicas.

Sin embargo, es interesante anotar que a pesar de que la deficiencia de folatos y cobalaminas producen anemia megaloblástica, las complicaciones neurológicas de la deficiencia de cobalamina, son manifiestas y muy bien reconocidas, pero no la hay de igual magnitud en la deficiencia de folatos. Existe una pobre correlación entre las manifestaciones hematológicas y neurológicas en la deficiencia de folatos.

La administración de folatos, en caso de la deficiencia de B12, mejora el cuadro hematológico pero empeora el cuadro neurológico (11), además si bien es cierto que la anemia perniciosa es corregida hematológicamente por la suplementación de ácido fólico, la deficiencia de folato no es corregida por la administración de vit B12. Estas observaciones clínicas indican que la deficiencia de la vit B12 es el resultado de una anomalía del metabolismo del folato (12).

Además de las alteraciones neurológicas, es importante referirse a las lesiones gástricas que se encuentran en la anemia perniciosa, sin embargo, hay que hacer notar que no todas las gastritis atróficas corresponden a anemia perniciosa, esto quiere decir que en aquellos casos que no son anemia perniciosa, la gastritis atrófica no altera significativamente la actividad biológica del FI y no produce una falla significativa de la absorción de B12.

Como ya se ha mencionado, la deficiencia de B12 no es la responsable de la gastritis, desde que el tratamiento con B12 no la corrige, porque esta lesión una vez iniciada es irreversible, lo que nos lleva a pensar que deben existir otros factores que contribuyen a la enfermedad. Pero alteraciones gástricas como la gastrectomía total, alteraciones a nivel del íleon, procesos proliferativos intestinales, en la diverticulosis, parasitismo por *diphylbotrium latum*, sprue tropical y no tropical, enteritis regional o infiltración linfomatosa, producen deficiencia de vit B12.

La característica de la anemia perniciosa es la gastritis atrófica además de otras molestias en relación con el aparato digestivo, como glositis y macroglosia y es posible encontrar también esplenomegalia en 15% de pacientes, pero siempre moderada.

Las células de el tracto gastrointestinal demuestra anomalías histológicas las que son expresadas en la absorción de la vitamina B12, estas células están incrementadas en tamaño y con multinucleación, las células columnares gástricas, presentan dobles membranas nucleares y citoplasma vacuolados.

Aspectos inmunes de la gastritis atrófica

No podemos olvidar que en la anemia perniciosa, existe una base autoinmune perfectamente demostrada, por la presencia de anticuerpos contra las células parietales (85%), que son poco específicas (9) y los anticuerpos contra el FI, que son mucho más específicos, además existe determinada predisposición genética.

Estos anticuerpos han sido hallados en el jugo gástrico, en la saliva y en el suero de los pacientes con anemia perniciosa. Figura N°3.

El anticuerpo contra el FI pueden ser de dos tipos, el tipo AB-I, previene la unión de la vit B12 al FI y en el segundo tipo AB-II, el anticuerpo se combina con el complejo FI-B12, pero impide su absorción por cubrir la parte correspondiente al FI, ambos tipos de anticuerpos ocurren en pacientes con anemia perniciosa. Los anticuerpos contra las células parietales son también encontrados en los pacientes con gastritis crónica (13).

Los estudios de Tai y McGuigan (14), sugieren que células inmunologicamente competentes (linfocitos) pueden estar involucradas en el fenómeno autoinmune contra el FI. También es posible encontrar una asociación entre otras enfermedades autoinmunes y anemia perniciosa como tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus I, (8).

El rol de los autoanticuerpos en la patogénesis de la anemia perniciosa es incierto.

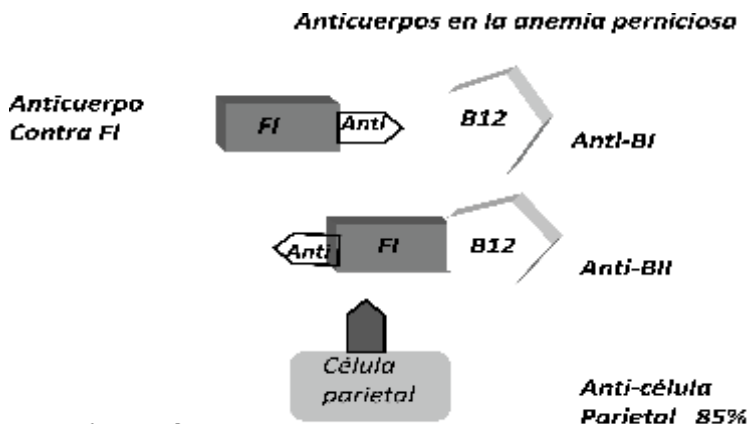


Figura n°
2

Otros datos sobre anemia perniciosa

En 1921, Levine y Land, en uno de los más completos estudios iniciales, resaltan una firme relación entre aclorhidria y anemia perniciosa, también notaron que la aclorhidria podría preceder por años a las anomalías de la sangre. Además la consideraron como una enfermedad con una fuerte tendencia familiar y cuya ocurrencia era más frecuente entre individuos descendientes de británicos y escandinavos. Y otros estudios antropológicos sugieren un fenotipo para los pacientes como portadores de ojos azules, orejas grandes y

canicie prematura, tal como se ha señalado anteriormente, sin embargo, observaciones realizadas a lo largo del tiempo demuestran que este fenotipo no es constante, desde que la anemia perniciosa se ha descrito en todas las razas.

Esta enfermedad es de adultos generalmente con edades superiores a los 40 años, en las poblaciones de mayor incidencia, como las nórdicas se estima en 40 a 50 individuos afectados por 100,000 habitantes.

Con menor frecuencia, puede observarse también una forma de anemia perniciosa que afecta a sujetos entre 20 y 30 años, esta entidad es conocida cómo anemia perniciosa juvenil.

Además, es importante recordar que la incidencia del cáncer gástrico se incrementa de dos a tres veces en los pacientes con anemia perniciosa, parece existir una predisposición heredada para la anemia perniciosa, porque esta enfermedad se asocia con HLA, A2, A·3, y con el grupo sanguíneo A.

Fisiopatología de la anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica tiene doble mecanismo de producción, existe en ella una eritropoyesis ineficaz, causada por el déficit de síntesis de DNA y por otro una hemólisis periférica moderada.

La eritropoyesis ineficaz constituye el mecanismo más importante de la anemia, como es sabido, normalmente existe hasta un 10%, de eritropoyesis ineficaz, pero en los casos de megaloblastosis, a pesar de existir un marcado incremento de los precursores eritroides en la MO, sin embargo, la liberación de eritrocitos está muy disminuida debido a la destrucción intramedular de los megaloblastos que no han conseguido madurar, sin embargo, un número determinado de ellos consiguen madurar y por lo tanto entran a la circulación (megalocitos), y esto se debe a que el déficit del DNA no es igual para todos los eritroblastos, los que tienen mejores niveles son los que llegan a madurar. Como es lógico suponer, estos elementos presentan alteraciones morfológicas y metabólicas, lo que determina su destrucción anticipada, dando el componente hemolítico. Figura N° 4.

Como consecuencia de la anemia, el Fe sigue siendo absorbido y no es utilizado, lo que incrementa el nivel de ferritina, el turnover plasmático del Fe se incrementa y se produce una disminución del turnover eritrocitario, es decir poco Fe⁵⁹, ingresa a los eritrocitos, debido a la eritropoyesis ineficaz, incrementándose el Fe plasmático

Todas las células que entran en mitosis requieren un mayor contenido de DNA, como el tejido hematopoyético es altamente mitotable, cuando el pro-eritroblasto inicia la mitosis, trata de doblar su contenido en DNA, pero al existir falla de la Vit B12 o Acido Fólico, no puede doblar su DNA luego entra en un estado de paralización del proceso, quedando la célula en un periodo "intermitótico", a esta célula se le conoce morfológicamente, con el nombre de megaloblasto, que es un elemento de mayor tamaño, con una cromatina finamente reticular y un citoplasma azul pálido, demostrando un retraso en la maduración nuclear, mientras el citoplasma avanza, estableciéndose una asincronía núcleo/citoplasmática, pero como la síntesis de hemoglobina continúa, el contenido de la misma corresponde a su etapa de maduración. Figura N° 4.

Aunque el trastorno megaloblástico, afecta fundamentalmente a la serie eritroide, sin embargo, la serie mieloide y trombocítica también se ven afectadas por estos cambios, es

decir ambas presentan leuco y trombopoyesis inefectiva. Pero no son afectadas solamente estas células, sino todos los tejidos que mantienen recambio acelerado, como son los epitelios mucosos.

Formación del megaloblasto

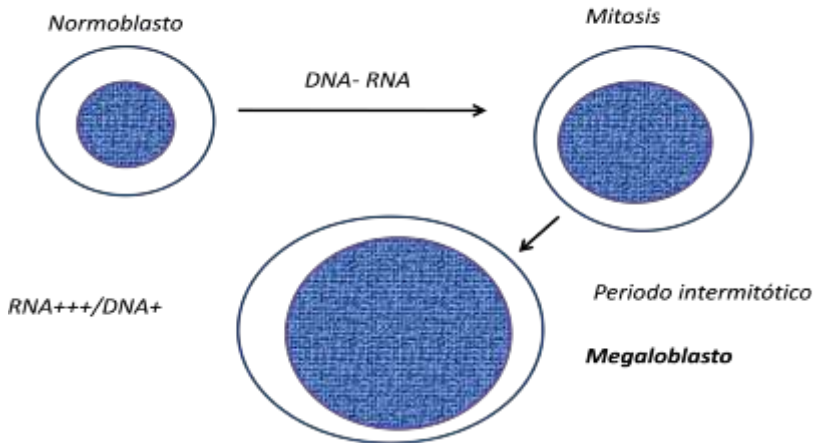
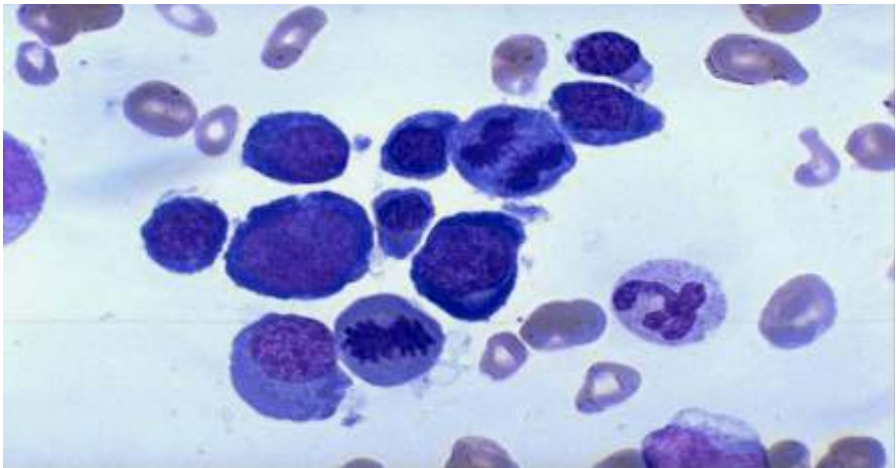


Figura N° 4

En esta diapositiva, se aprecia megaloblastos y dos células en mitosis



Hallazgos de laboratorio de la anemia perniciosa

El primer hallazgo es la identificación del volumen corpuscular mayor de $100\mu^3$ y la presencia de macrovalocitos, con diámetro de 14 micras. La anemia generalmente presenta: nivel de hematocrito de $< 20\%$, con un nivel de reticulocitos de alrededor del 3% . MO Hiper celular con componente Megaloblástico. Figura N° 5.

Los leucocitos presentan leucopenia, con cambios morfológicos como presencia de polilobulación de los neutrófilos, generalmente más de 4 y hasta 16 lóbulos. Figura N° 6.

Hay incremento de la bilirrubina indirecta, aumento del nivel de ferritina, de DHL, al igual que incremento de muramidasa, y ácido úrico disminuido.

La MO se presenta hiper celular con hiperplasia megaloblástica, buen número de figuras mitóticas. También se observan cambios en la serie mieloide, como la presencia de metamielocitos gigantes y evidencias de leucopoyesis ineficaz, al igual que la serie plaquetaria. Figura N° 5.

El dato importante para definir el diagnóstico de la megaloblastosis es el nivel sérico de vit B12 y el test de Schilling positivo.

La administración de vitamina B12 marcada con un isótopo radioactivo para luego determinar su excreción urinaria, si hay presencia de FI, la excreción será mayor del 7% y si no hay la presencia de FI, la excreción será mucho menor, otro dato importante sería la demostración de anticuerpos contra el FI.

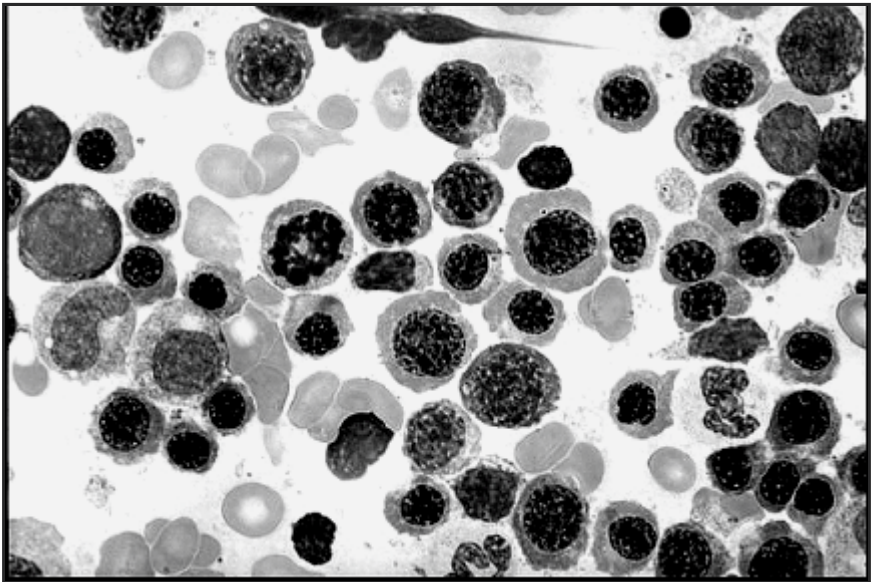


Figura N° 5.

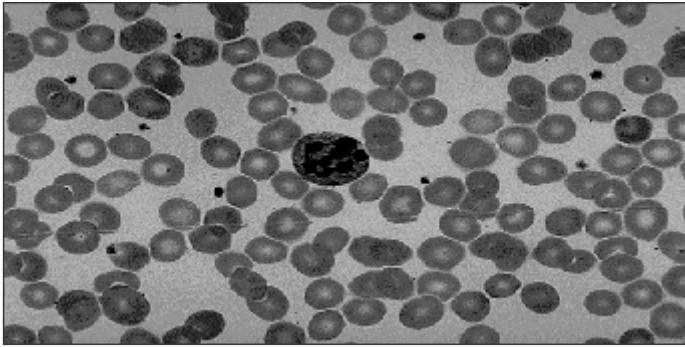


Figura N° 6. Neutrófilo polisegmentado.

Otros tipos de anemia megaloblástica

Los otros tipos de anemia megaloblástica corresponden generalmente a la infancia y pueden ser debidas a mala absorción de cobalamina, en presencia de una secreción normal o anormal de FI:

- Anormalidad congénita de FI.
- Deficiencia de TC-II.
- Deficiencia congénitas: de receptor de la vitamina B12.
- Anemia perniciosa: verdadera de la infancia.

Anormalidad congénita de FI

Es una enfermedad autosómica recesiva, en la que las células parietales fallan para producir FI funcional, se presenta usualmente a la edad de 6 a 24 meses, demostrando además de la anemia megaloblástica, irritabilidad. Tanto la secreción de HCl y la histología gástrica es normal, no hay anticuerpos contra FI.

Deficiencia de TC-II (transcobalamina II)

Corresponde a un trastorno autosómico recesivo, que se acompaña de anemia megaloblástica, con niveles normales de cobalamina, la que está unida a la TC-I, pero la TC-II, se haya disminuida o ausente, presentan síntomas a las pocas semanas de nacimiento, con desarrollo de pancitopenia progresiva, úlceras en la boca, vómitos y diarreas.

Deficiencia congénita: de receptor de la vitamina B12.

La enfermedad de "Imerslund-Gradbeck" se produce por una falla heredada en el transporte del complejo FI-cobalamina, usualmente acompañada de proteinuria y generalmente descubierta alrededor de los dos años.

El test de Schilling es anormal pero el nivel de FI, TC-I y TC-II y mucosa gástrica e intestinal son normales y no hay presencia de anticuerpos, el receptor de FI está presente en algunos casos, pero no en todos los pacientes, el defecto molecular de esta enfermedad es desconocido. El tratamiento con vit-B12, corrige la anemia pero no la proteinuria.

Anemia perniciosa: verdadera de la infancia

Es una presentación rara, detectable a la edad de 13 a 19 años, corresponde a una verdadera anemia perniciosa, con atrofia gástrica y defecto de secreción de FI, el anti-cuerpo contra FI usualmente está presente. La diferencia fundamental, solamente se encuentra en la edad, porque estos casos son vistos en jóvenes.

Otras causas de déficit de Vit.B12

Se la puede encontrar en personas sometidos a regímenes dietéticos desprovistos de carne, huevos, leche y de otros tipos de derivados animales, por lo que este tipo de carencia solo se observa, en vegetarianos estrictos o en sujetos con desnutrición extrema.

Además agentes medicamentosos, como la colchicina, PAS, antidiabéticos orales, etc., son también responsables de esta patología.

III. Deficiencia de folatos

Clasificación del déficit de folatos

Disminución de Ingreso

Edad avanzada
Alcoholismo
Hemodiálisis
Infantes prematuros

Intestinales

Sprue tropical
Sprue no tropical
Enfermedades intestinales

Incremento de requerimiento

Embarazo
Hematopoyesis hiperactiva
Dermatitis exfoliativa
Anticonvulsivantes

Drogas

Antimetabolitos
Metrotexate
Anticonceptivos

Ácido Fólico

La unión entre ácido pterico y moléculas de ácido glutámico dan como resultado el ácido fólico, siendo su forma activa el tetrahidrofolato (THF).

Las causas que producen déficit de folato son diferentes a las de la vit-B12, normalmente el organismo consume 10 veces más folato que vit-B12, recordando que el depósito de folato es menor que el de cobalamina, por ser el folato termo lábil, casi el 70% a 90% del contenido en los alimentos se destruye por efecto del calor.

Dentro de las causas más frecuentes de déficit de folatos se encuentra, la mala nutrición, el alcoholismo y en la cirrosis hepática, y cuando existe hiperconsumo, como se observa en el

embarazo y la lactancia. Además, cuando hay un recambio excesivo, como el hipertiroidismo, anemias hemolíticas crónicas, neoplasias y algunos síndromes mieloproliferativos crónicos, produce un déficit de folatos, intolerancia al gluten y lesiones a nivel del yeyuno. Dentro de los agentes medicamentosos encontramos los citostáticos (aminopterina y metotrexato), entre antiparasitarios (primetamina), ellos inhiben la dihidrofolato-reductasa, responsable de la transformación: dehidrofolato en tetrahidrofolato.

Fuentes de folatos

Los folatos se encuentran en los siguientes alimentos vegetales: espárragos, espinacas, lechuga, brócoli, cada una contienen 1mg de folato por 100 gr. de peso, también se le encuentra en las frutas como los limones, plátanos y melones, al igual que en la levadura y champiñones, y en los alimentos animales como en el hígado y riñón, son ricos en folatos.

Una dieta promedio contiene: de 400 a 600ug de folato (15). Pero no hay que olvidar que el excesivo cocimiento de los alimentos que lo contienen hace que se pierda folato, por ser una sustancia termolábil.

Requerimientos diarios

El requerimiento diario es de aproximadamente de 50ug, por lo que se recomienda una ración diaria de 200 a 400ug, cuando hay un incremento de los requerimientos, por determinadas causas como anemia hemolítica crónica, alcoholismo, embarazo, durante el crecimiento y la lactancia donde las necesidades pueden incrementarse en forma considerable.

El contenido total de folatos es aproximadamente 5 mg. Dentro de las células, los folatos están como poliglutamatos conjugados, en los eritrocitos cerca del 75%, al igual que en los leucocitos (16)

En cambio en el plasma casi exclusivamente se encuentra como monoglutamato (THF4) y es transportado en esta forma.

Absorción de los folatos

El principal sitio de absorción es el yeyuno proximal, los folatos ingresan con los alimentos como poliglutamatos, y en el plasma solo aparecen como monoglutamatos, los que han sido desconjugados durante su absorción a través del intestino. Figura N° 7.

Los poliglutamatos que han ingresado con los alimentos son hidrolizados dentro del lumen del intestino y el monoglutamato es absorbido, alternativamente, la hidrólisis puede ocurrir en el cepillo intestinal. Las enzimas desconjugantes (conjugasas), no se encuentran solo en el intestino, sino que el plasma contiene suficiente conjugasa para convertir los poliglutamatos, que contienen más de tres residuos glutamilo a monoglutamatos.

Una vez desconjugados, los folatos son activamente transportados a través del epitelio intestinal por un mecanismo mediado por el potasio.

Este mecanismo usa la gradiente entre pH del lumen yeyunal y el interior de la célula epitelial, llevando al folato dentro de la célula, contra la gradiente de concentración.

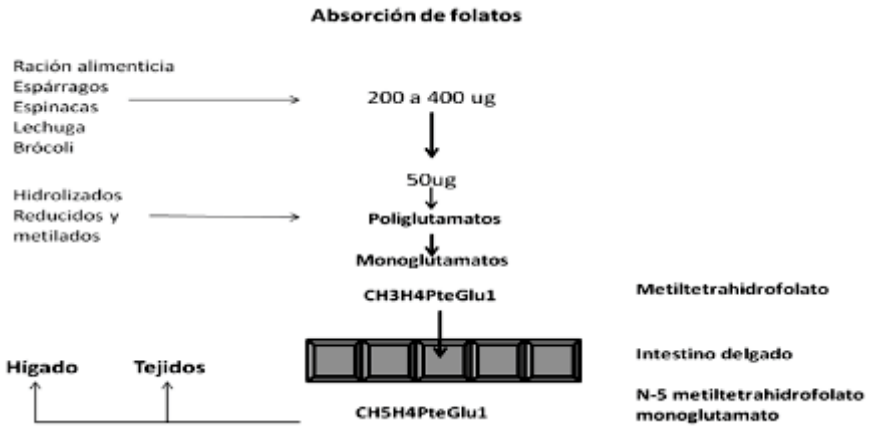
El transporte pasivo también puede ocurrir en la célula intestinal, el folato absorbido como monoglutamato es reducido si es necesario y convertido en N5-metil-FH4, y transportado al plasma sin cambio (17).

Además el folato posee un ciclo enterohepático, a través de los folatos secretados por la bilis, los que son reabsorbidos del intestino, la bilis contiene aproximadamente 2 a 10 veces la concentración del suero, con una excreción biliar de 0.1 mg/día (18).

El hígado contiene en condiciones de normalidad de 0.7ug a 17ug por gramo de sustancia hepática, los folatos son reabsorbidos y secretados por el riñón y su excreción es de 2 a 5ug/día, (19).

Una vez que ha ingresado el folato, se une a un “receptor de alta afinidad para el folato”, que concentra el folato en una vesícula intracelular y un “transportador de folato de membrana” que transporta el folato en el citosol. El N5-metil-FH4, es el mayor folato circulante, son estas dos clases de receptores los que cooperan en el transporte del folato en la célula.

- 1) En una región de la membrana, que contiene un grupo folato unido al “alto receptor de folato”, es internado como una vesícula.
- 2) La vesícula es acidificada, liberándose el folato dentro de la vesícula.
- 3) El folato es trasvasado de la vesícula al citoplasma por el “transportador de membrana del folato”.
- 4) La vesícula vuelve a la superficie de la célula, donde el “receptor de alta afinidad para el folato vuelve a tomar N5-metil-FH4.



Hallazgos de laboratorio

El primer examen que nos podrá orientar en el diagnóstico de la anemia es el hemograma, con la identificación de eritrocitos con un volumen mayor de 100fl y macro-ovalocitos con diámetro de 14 u, el hematocrito generalmente < 20% además, de demostrar reticulocitos disminuidos o alrededor del 3%.

El segundo paso será identificar si es una anemia megaloblástica o si solo se trata de una anemia macrocítica no megaloblástica.

Los niveles de vit.B12 en plasma y los de folato disminuidos tanto en plasma como en eritrocitos, de cualquiera de los dos nos indicarán que la deficiencia corresponde a la anemia megaloblástica.

Los cambios megaloblásticos no solo se observan en la serie eritroide, sino también en otras extirpes celulares como en la granulocítica, estas células también poseen asincronía núcleo/citoplasmática, apareciendo metamielocitos gigantes y neutrófilos, aparentemente hipersegmentados, con más de 4 segmentos, los que pueden llegar hasta 16 segmentos, pero más del 5% tienen 5 o más segmentos.

La MO es hipercelular con predominio de megaloblastos, pro megaloblastos en su mayoría, guardando un radio M/E de 1/1, con buena cantidad de figuras mitóticas. Estos cambios también afectan a la serie megacariocítica, mostrando hiperpliodía.

Otros cambios como bilirrubina indirecta ligeramente incrementada, fierro sérico incrementado, DHL incrementada al igual que la muramidasa, y ácido úrico disminuido (20). Tabla N° 1.

Diferenciación de deficiencia de B12 y folato

	Normal	Posible deficiencia	Deficiencia
Vitamina 12 ng/L	>200	100-200	<100
Folatos en suero ug/L	>4	3 y 4	<3
Folato en eritrocitosug/	>200	100 y 200	<100
Acidez gástrica	<3.5	-	>3.5
Test de Schilling %	>7	2 y 7	<2
Factor intrínseco	Normal		
Disminuído			

Tratamiento de las Anemias Megaloblásticas

En la deficiencia de folato se administra usualmente de 1 mg a 5 mg, por vía oral, en las mujeres gestantes debe administrarse 400ug/día.

En la deficiencia de vit B12, la administración es parenteral, por el problema de deficiencia de FI, se da 1,000mg de cobalamina, diariamente por 2 semanas y mensualmente 1 ampolla de por vida.

La respuesta al tratamiento, a las 12 horas la MO, comienza a cambiar su proceso megaloblástico y se completa en 2 a 3 días. Los reticulocitos en los días tercero al quinto comienzan a incrementarse y el pico se produce al décimo día, alcanzándose nivel normal de hemoglobina al mes o a los dos meses.

Bibliografía

- 1) Chanarin I. The megaloblastic anaemi Oxford: Blackwell
- 2) Green R, Millar J. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyper homocystinemi a and other manifestation of dysfunctional folate status. Semin Hematol 1999; 36: 47-64.
- 3) Gräsbeck R, Simons K, Sinkkonen I. Isolation of intrinsic factor and its probable degradation product, as their vitamin B12 complexes, from human gastric juice. Biochemica and Biophysica Acta 1966; 27: 47-58.

-
- 4) Scott JM, Bloomfield FJ, Stebbins R, Herbert V. studies on derivation of transcobalamin III from granulocytes. *J Clin Invest* 1974; 53: 228-239.
 - 5) Carmel R, R-Binder Deficiency A clinical benign cause of cobalamin pseudodeficiency. *JAMA* 1983; 250: 7700-7709.
 - 6) Haskami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazerson J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II, deficiency in two siblings. *N Engl J Med* 1971; 85: 1163-1167
 - 7) Babior, BM. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. En: *Williams Hematology*. Ed 6ª. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn V. McGraw-Hill. 2001; pp: 305-318.
 - 8) Vives Corrons JL. Anemia Megaloblástica y otras causas de macrocitosis. En *Hematología Clínica*. Jans-Safran, Raebel CB, Vives Corrons JL. Ed 4 R Castillo Cofiño & S. Woessner Casas. 1995; 131-150
 - 9) Kass MS. Pernicious anemia. Volume VII. In: *Major problems in internal medicine*. 1976. W.B. Saunders Company.
 - 10) Babior BM. The Megaloblastic Anemias. In: *Williams Hematology*. (ed6ª). Beutler E, Lichtman M, Coller B S, Kipps T J, Seligsohn U. McGraw-Hill. 2001:425-445
 - 11) Cox EV, White AM. Methylmalonic acid excretion: an index of vitamin B12 deficiency. *Lancet* 1962; II:853-856
 - 12) Babior BM. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. In. *Williams Hematology*. 6a.ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. 2001:305-318. McGraw-Hill.
 - 13) Taylor KB, Roff IM, Doniach D, et al. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia gastric antibodies. *Br J Med* 1962; II:1347-1354
 - 14) Tai C, McGuigan JE. Immunologic studies in pernicious anemia. *Blood* 1969; 34: 63-71.
 - 15) Butterworth CE, Santini R R Jr, Frohmyer WB Jr. The pteroylglutamate components of American diets as determined by chromatographic fractionation. *J Clin Invest* 1963; 42: 1929-1939.
 - 16) Leslie GI, Baugh CM. The uptake of pteroyl-C14-glutamic acid in rat liver and its incorporation into the natural pteroyl poly-gamma-glutamates of organ. *Biochemistry* 1974; 13: 4957-4961.
 - 17) Halsted CH, Baugh CM, Butterworth CF. Jr, jejunal perfusion of simple and conjugated folates in man. *Gastroenterology* 1975; 68: 261-269.
 - 18) Pratt RF, Cooper BA. Folates in plasma and bile in man after feeding folic acid-3H and 5-Formyltetrahydrofolate (Aci folinic). *J Clin Invest* 1971; 50: 455-462.
 - 19) Chanarin J, Hutchinson M, McLean A, Moule M. Hepatic folate in man. *Br Med J* 1966; 1: 396-399.
 - 20) Vives Corrons JL. Anemias Megaloblásticas y otras causas de macrocitosis. En. *Hematología Clínica*. Jans. Safran, Raebel CB, Vives Corrons JL. Ed4ª, 1955. pp:131-150. R Castillo Cofiño & S Woessner Casas.

Título IV. Sobrecarga de hierro

Introducción

La sobre carga de hierro en el organismo corresponde al mayor almacenamiento de este mineral en determinados órganos, comprometiendo el estado de salud. El exceso de hierro almacenado puede tener varias etiologías; desde un ingreso incrementado, como terapia transfusional, como es el caso de anemias hereditarias, anemias adquiridas refractarias; ambas enfermedades, se ven mejoradas en su calidad de vida con las transfusiones y además de prolongar el tiempo de sobrevida. Pero la consecuencia de estas transfusiones crónicas llevan a incremento de depósito de Fe, el cual al ser depositado en los órganos como: corazón, hígado y otros órganos afectan las funciones de los mismos, tabla n° 1.

Clasificación de la sobre carga de hierro

Causas hereditarias

Hemocromatosis hereditaria

Talasemias

Anemia hereditaria sideroacrética

Porfiria cutánea tarda

Causas adquiridas

Ingestión crónica de hierro

Anemias refractarias con sidero-blastos en anillo

Hemocromatosis hereditaria

En el año 1865, Trousseau, describió la asociación entre cirrosis, diabetes mellitus y pigmentación de piel. Pero en aquella oportunidad no se reconoció el depósito masivo del hierro. Años después von Recklinghausen introdujo el término de hemocromatosis. Al comienzo fue considerada como una enfermedad específica, por sus rasgos clínicos, sin embargo, posteriormente se puso de manifiesto que el exceso de hierro, surgen por causas diversas.

Es en el año 1935, Shelton, revisó más de 300 casos, delineando la clínica e histología, señalando una frecuente asociación con la ingesta de alcohol, entre el 30% y el 50% de los que beben alcohol en cantidades superiores a la media normal, llegando a la conclusión que la hemocromatosis se debía a una falla innata del metabolismo del hierro.

En 1970, Powell y Ampbell demostraron que los pacientes con hemocromatosis no tratados su grado de absorción de hierro fue de $9.1 \pm 4.8\%$.

En 1975, se demostró que la hemocromatosis era debida a una mutación del brazo corto del cromosoma 6p21, heredada como un carácter autosómico recesivo.

En 1996, Brittenham (1) descubrió la mutación del gen HFE, en la mayoría de pacientes con hemocromatosis hereditaria, la que definió un test genotípico para el diagnóstico. Actualmente se conocen cinco tipos de hemocromatosis (2).

Clasificación de la Hemocromatosis

Condición	Localización Cromosómica	Tipo de Herencia	Población afectada	Frecuencia	Mecanismo
Hemocromatosis	6p21	A/R	Caucasiana	Común	Disminución De Hefcidina
Hemocromatosis Receptor de Transferrina TFR-2	7q22	A/R	Italiana	Rara	Disminución de Hefcidina
Hemocromatosis Juvenil HJB	1q21	A/R	Caucasiana otros	Rara	Disminución De Hefcidina
Hemocromatosis Juvenil HAMP	19q13	A/R	Caucasiana otros	Rara	Disminución De Hefcidina
Enfermedad SLC40A1	2q32	A/D	Caucasiana otros	?	Resistencia A la Hefcidina

Hematology 2009; 1-1

Patogénesis de la Hemocromatosis

La hemocromatosis comprende a un grupo de desórdenes hereditarios caracterizados, por una excesiva absorción del hierro de la dieta, lo que lleva a una acumulación de hierro dentro de algunos órganos internos produciendo enfermedad.

Como se ha señalado en la tabla anterior, se han clasificado cinco tipos de hemocromatosis hereditaria, que involucra a diferentes genes comprometidos con el metabolismo del hierro, pero todos ellos comprometidos con la disminución de la producción de hepcidina o resistencia a la hepcidina que se hereda con carácter autosómico recesivo.

El hallazgo más común en la población caucasiana, es la hemocromatosis relacionada con del gen (HFE) 6p21 (3) y 80% a 90% diagnosticados con hemocromatosis son homocigotos para la mutación HFE C282Y. Existen otras mutaciones como HFE C282Y mutación (nt845G-A; cys282tyr) y mutación HFE, H63D (nt187C-G, his63asp)

Bajo condiciones fisiológicas, la expresión de la Hefcidina hepática está regulada por un conjunto de proteínas que son expresadas por los hepatocitos.

El incremento del hierro tisular es consecuencia de una absorción incrementada, que se instala desde la niñez y que lentamente se va depositando en los tejidos, esta mayor absorción es consecuencia de la mutación del gen HFE.

Como sabemos, el hierro que ingresa con los alimentos, llega en dos formas; como Fe-HEM y FE-no HEM. El Fe-no HEM llega como Fe+++ y Fe++. El Fe de la dieta en su mayoría es Fe+++ y por lo tanto debe ser reducido a forma divalente, antes de ser transportado por el DMT1 del borde de la membrana, al llegar al borde del cepillo es reducido a Fe++ por acción de la reductasa Dcytb, y en esta forma es transportada por el DMT1, para ingresar al pool del hierro celular, si el organismo no lo necesita se deposita como ferritina y si lo requiere el organismo, necesita la acción de la ferroxidasa hefastina (HEPH), para ser liberado como Fe+++ , y a

través de transferrina es llevado al sitio de utilización. En el caso del HEM una vez que ha sido internalizado dentro del ambiente celular el Fe es liberado del anillo porfirínico por la heme oxigenasa-1 (HO-1). La absorción del Fe es regulada por señales sistémicas y niveles locales de hierro. Los factores sistémicos que influyen el requerimiento de Fe por el organismo, son detectados en el hígado afectando la expresión de hepcidina, como el depósito de Fe, grado de eritropoyesis, hipoxia e inflamación.

Normalmente, el HFE se une con el receptor de la transferrina, en la membrana celular, internándose junto con el receptor y dentro del endosoma, regulando la liberación de hierro de la transferrina.

Manifestaciones clínicas

La sospecha de hemocromatosis es fácil de presumir cuando existe el cuadro clásico en un hombre en edad media, con a) hiperpigmentación difusa (melanodermia) generalmente en las zonas expuestas al sol b) hepatomegalia marcada y dura a la palpación, pero sin signos de insuficiencia hepatocelular c) diabetes mellitus, que a menudo requiere insulina, el diagnóstico puede ser considerado inmediatamente, especialmente si hay también signos de cardiomegalia. Esta presentación ocurre cuando las complicaciones son irreversibles, acompañando un pronóstico sombrío.

Los síntomas incluyen según el sexo y la edad, así las mujeres pueden ser severamente afectadas como los hombres, los adultos jóvenes y las mujeres de edad avanzada, ambos son pacientes de riesgo (4). Los pacientes pueden ser homocigotos o heterocigotos.

Existen tres tipos de signos tempranos: a) astenia inexplicable, fatiga crónica, algunas veces con compromiso sexual de disfunción eréctil, b) artralgias como artropatía, con un tiempo de diagnóstico de 4 a 10 años. Es la artritis crónica de la segunda y tercera articulación metacarpofalángica, causando dolor en la mano. Otras articulaciones que pueden ser afectadas son las muñecas y rodillas (5).

Los pacientes pueden también sufrir ataques de pseudo gota (artropatía por pirofosfato). Radiológicamente, los cambios más comunes son artropatía subcondral y condrocalcinosis c) el otro signo es la elevación de transaminasas, por lo menos tres veces el valor normal. Se ha descrito resistencia a la insulina asociada con siderosis hepática, denominada "hepatosiderosis dismetabólica".

La hepatomegalia con cirrosis se encuentra en el 100% de los casos, la diabetes mellitus entre 30% y 70%, melanodermia en el 90%, y artropatía en el 50%.

Una entidad a considerar es la Aceruloplasminemia hereditaria, que es una rara mutación de la ceruloplasmina, localizada en el gen del cromosoma 3, es familiar y puede ser asociada con marcado depósito hepático y diabetes mellitus.

Patología

Los cambios morfológicos son caracterizados por grandes acumulaciones de hemosiderina, las mayores lesiones se encuentran en el hígado, páncreas, bazo, ganglios linfáticos y glándulas endócrinas.

El hígado puede pesar hasta 2,500 gr. La excesiva pigmentación del hígado es acompañada por proliferación periportal de tejido conectivo, después que la cirrosis se ha instalado el hígado se vuelve nodular y en los pacientes de evolución prolongada resulta difícil distinguir de la cirrosis alcohólica (6).

Diagnóstico

- Historia clínica.
- Saturación de la transferrina \pm 60% para hombres y 50% para mujeres
- Presencia de la mutación
- Elevación considerable de la ferritina
- Diabetes mellitus.
- Elevación de las transaminasas.
- *Sobrevida en Hemocromatosis*

Población	Valores Hemoglobina	Edad
Población normal		>25 años
Hemocromatosis		
Todos	163	< 20 años
Sin cirrosis	51	No diferencia
Con cirrosis	112	16 años
No diabéticos	74	No diferencia
Diabéticos	80	14 años
Depletados de hierro	77	No diferencia
No depletados de hierro	75	13 años

Como se puede apreciar en la tabla anterior, los pacientes con cirrosis, diabéticos y no depletados de Fe, tienen una menor sobrevida.

Tratamiento

La mayor complicación de la sobrecarga de Fe en los pacientes con hemocromatosis puede ser prevenida con la terapia por flebotomía, que remueve el exceso de Fe y los pacientes tratados tempranamente tiene una expectativa de vida normal (7), flebotomía 500cc/semanal, con este tratamiento se remueven aproximadamente entre 175mg a 225 mg, en un año se logra extraer 10 gramos. Pero la frecuencia de las flebotomías deben ser realizadsas de acuerdo al depósito de Fe.

También se pueden usar agentes quelantes.

Siderosis de los Bantu

Strachan, en 1929, fue el primero en describir la presencia de siderosis, de variados grados de acumulación de Fe, en pobladores de raza negra de Sudáfrica, posteriormente se ha encontrado siderosis entre los habitantes de Rhodesia, Botswana, Zambia, Malawi, etc. La incidencia y la gravedad de la siderosis tiene su mayor pico entre los 40 y los 60 años. Un 70% de los varones adultos y un 25% de mujeres también adultas fallecidas, tienen reservas excesivas de hierro en los tejidos.

Etiología

La siderosis del Bantú está dada por un excesivo ingreso de Fe inorgánico, derivada de utensilios de Fe, utilizados para cocinar y recipientes utilizados para preparar y almacenar bebidas alcohólicas de fabricación casera. En todas estas zonas, la siderosis es casi exclusivamente en los africanos (8).

El pH bajo de esta cerveza artesanal, es bajo y éste corroe los recipientes de hierro, con lo que disuelve cantidades de Fe, resultando concentraciones de Fe de 3 a 10 mg/100cc, dado que el contenido alcohólico es bajo se consumen grandes cantidades del mismo y por lo tanto el ingreso del Fe es considerable. Más del 80% del Fe de las bebidas está en forma iónica, por lo tanto es absorbido al igual que una sal férrica.

Los hallazgos realizados en Sudáfrica en sujetos de raza negra con siderosis, son bastante uniformes; en primer lugar se puede apreciar aumento de hemosiderina en el parénquima y la células de Kupffer del hígado, cuando las concentraciones del hígado llegan hasta 20 veces lo normal, se pueden apreciar depósitos de hemosiderina en todos los tipos de células hepáticas (9).

El hecho que el exceso de hierro se vea limitado a estas células en el caso de la siderosis, puede diferenciar a la hemocromatosis, donde el exceso de hierro no solo se encuentra en el hígado sino que otros órganos, como el corazón y páncreas se ven afectados (10).

Además, estos pacientes con siderosis del Bantú graves, se asocian con escorbuto y osteoporosis. En los africanos de Johannesburgo el escorbuto es casi exclusivamente una enfermedad de los varones de mediana edad con siderosis graves. La osteoporosis se presenta con colapso vertebral y dolor dorsal, siendo frecuente también en varones con siderosis graves (11).

El mecanismo del síndrome de Siderosis-escorbuto-osteoporosis, la hipótesis concuerda que la siderosis es la condición primaria que produce un estado de deficiencia crónica de ácido ascórbico y la falta de ácido ascórbico es la causa de la osteoporosis (12).

Bibliografía

1. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. En. Hoffman R, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silverstein LE, McGlave P, eds: Hematology: Basic Principles and Practice (ed 3rd). New York: Churchill Livingstone. 2000; 397-428.

-
2. McLaren G, D, Gordeuk V,R. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Dcreening (HEIRS) Study. 2009:1-16.
 3. Adams P, Brissot P, Powel LW.International Consensus Conference on Haemochromatosis. J Hepatol.2000:33:485-504.
 4. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature 2000; 403 776-781.
 5. Niederau C, Fisher R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis Gastroenterology 1996; 110:1107-1119.
 6. Abbott DF and Gresham GA. Arthropathy in transfusional siderosis. Brit Med J 1972; i: 418-419.
 7. Bothwell TH, & Bradlow BA.Siderosis in the Bantu. A combined histopathological and chemical study Archives of Pathology 1960; 70: 279-292.
 8. Lynch, SR; Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RD and Bothwell TH. Some aspects of calcium metabolism, in normal and osteoporotic Bantu subjects with special reference to the effects of iron overload and ascorbic acid depletion. South African Journal of Medical Sciences 1970; 35: 45-56.
 - 9) Abbott DF and Gresham GA. Arthropathy in transfusional siderosis. Brit Med J 1972; i: 418-419.
 - 10) Robbins SL. Textbook of pathology with clinical applications. 1957.212-216. W.B. Saunders Company Philadelphia& London.
 - 11) Bothwell TH and Bradlow BA. Siderosis in the Bantu: A combined histopathological and chemical study Archives of Pathology. 1960; 70:279-292.
 - 12.) Lynch, SR; Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RD and Bothwell TH. Some aspects of calcium metabolism: in normal and osteoporotic Bantu, subjects with special reference to the effects of iron overload and ascorbic acid depletion. South African Journal of Medical Sciences.1970, 35: 45-56.

Título V Anemias hemolíticas

Introducción

Las anemias hemolíticas se caracterizan por una disminución del tiempo de vida de los eritrocitos. Este tiempo se considera desde que el eritrocito abandona la médula ósea, hasta el momento en que es destruido a nivel del bazo, para lo cual transcurre 120 días, cuando los eritrocitos sobreviven un tiempo menor hablamos de una hemólisis. Actualmente se tiene el T/2 o tiempo de vida media de los eritrocitos, éste es un examen que implica el uso de Cr51 radioactivo, para marcar los hematíes. Estos eritrocitos marcados se re-inyectan al paciente y a los 10 minutos se toma una muestra para medir la radioactividad, esta medida representa el 100% y cada cierto tiempo se va tomando nuevas muestras de sangre, lo que va a permitir

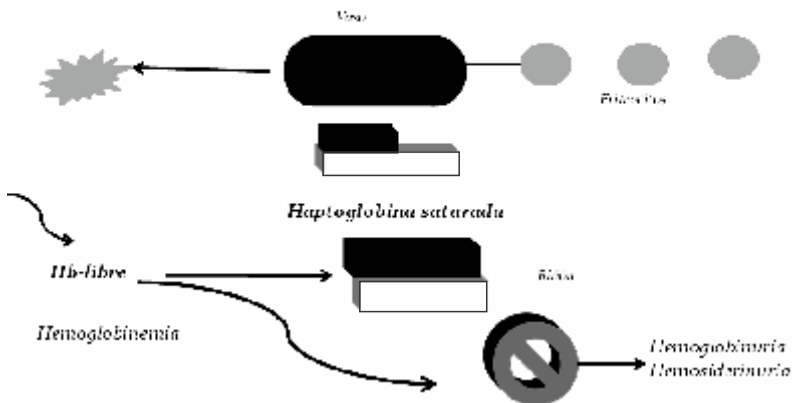
medir la radioactividad cuando ella descienda al 50%, indica que éste es el tiempo de vida media de los hematíes de la muestra, que corresponde a 25 a 30 días en condiciones de normalidad, cuando el resultado es menor que el señalado, estamos hablando de hemólisis siempre y cuando no exista pérdida sanguínea.

Desde el punto de vista fisiopatológico existen dos tipos de hemólisis a) intravascular y b) extravascular.

Hemólisis intravascular

Se caracteriza por la destrucción de los hematíes, que se realiza dentro de los vasos sanguíneos, por ejemplo en la hemoglobinuria paroxística nocturna y en caso de transfusión de sangre por grupo incompatible, dando como resultado la liberación de la hemoglobina, dentro del torrente vascular. En el plasma existe una proteína, que se encarga de unirse a las mínimas cantidades de hemoglobina libre que se producen normalmente, en el caso de una destrucción masiva de los eritrocitos, la cantidad de hemoglobina libre satura a la haptoglobina y queda la hemoglobina libre en el plasma, produciéndose hemoglobinemia y como consecuencia de ello aparece la hemoglobina en el riñón, pero como su peso molecular es de 64,000, no puede filtrar los glomérulos, pero recordamos que la hemoglobina está constituida por dos cadenas globinas alfa y beta, éstas se dividen y filtran, algunas porciones de hemoglobina son absorbidas por las células de los túbulis y tendremos dos hallazgos en la orina: por un lado la hemoglobinuria es decir presencia de la hemoglobina en la orina y como es función de las células epiteliales la descamación, estas aparecen en la orina dando la Hemosiderinuria, es decir la presencia de hierro en estas células. Cuando hablamos de proceso hemolítico intravascular, generalmente corresponden a formas agudas de hemólisis, sin embargo, hay casos en los cuales participan ambas formas, pero una de ellas en mayor cuantía.

Hemólisis Intravascular



Hemólisis extravascular

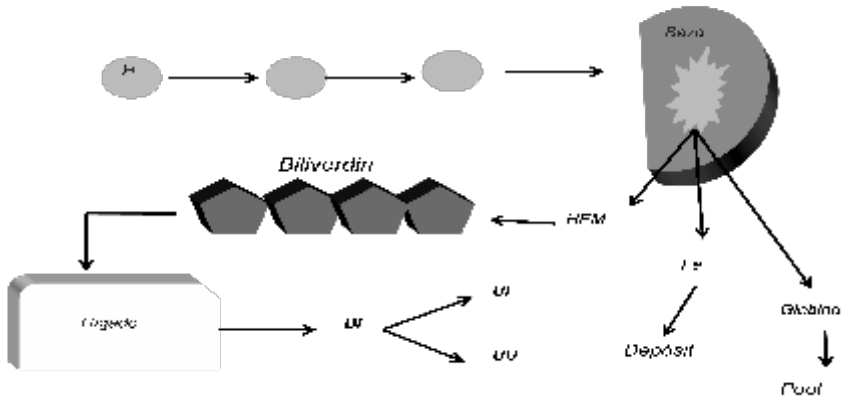
Generalmente este tipo de hemólisis se ve en procesos hemolíticos crónicos, pero también en procesos adquiridos agudos, radicando el problema en el hematíe; por alteraciones de membrana, hemoglobina o inmunológicos.

Al ser destruido el hematíe dentro del sistema macrofágico, se produce la liberación de la hemoglobina y sus componentes, el fierro va al depósito, el HEM, se convierte de anillo tetrapirrólico a cadena lineal, formándose la biliverdina y posteriormente a bilirrubina, incrementándose la bilirrubina indirecta, aumentando el urobilinógeno fecal y urinario y la restante globina pasa al pool de las proteínas.

En el caso de la anemia hemolítica aguda, acontece en un sujeto previamente sano, apareciendo súbitamente el proceso hemolítico, con manifestaciones clínicas que dependerán de la enfermedad que la está produciendo, como fiebre, malestar general, mareos, dolor abdominal, ictericia, disnea, palpitaciones y de acuerdo al grado de hemólisis la anemia puede ser de moderada a severa.

En la hemólisis crónica, la aparición del fenómeno hemolítico es de instalación más o menos lenta y por lo tanto las manifestaciones clínicas van a variar de acuerdo con la intensidad de la hemólisis.

Hemólisis extravascular



Este es un proceso de instalación insidioso, que permite al organismo desarrollar mecanismos compensatorios en los casos de hemólisis moderadas, que aún puede ocultar la presencia de hemólisis y el paciente puede ser diagnosticado, solo por la presencia de algún grado de ictericia no conjugada, mayor cantidad de reticulocitos, que en condiciones de normalidad, la esplenomegalia usualmente está presente. En los casos más severos, el grado de anemia es muy manifiesto, al igual que la reticulocitosis y la ictericia.

Es importante considerar también la época de inicio del síndrome hemolítico, en relación con la edad, porque, cuando éste aparece en niños o jóvenes, generalmente se trata de una anemia

hemolítica de etiología hereditaria, si la aparición es en la edad adulta, generalmente es adquirida.

Desde que el eritrocito es el elemento comprometido en la hemólisis, la clasificación de las anemias hemolíticas pueden basarse en problemas que radican en el interior de los eritrocitos y en problemas fuera de ellos. La primera correspondería a las anemias hemolíticas congénitas o de problemas intraeritrocitarios y como dentro del eritrocito tenemos tres componentes importantes como son: a) membrana, b) enzimas y c) hemoglobina, los problemas hemolíticos estarán relacionados con estos constituyentes. Figura N° 2.

El proceso hemolítico tiene un perfil que podría agruparse de la siguiente manera: a) en cuanto se refiere a forma y tamaño de los eritrocitos, es decir la anemia puede ser macrocítica, normocítica o microcítica (caso de las talasemias) generalmente la macrocitosis está relacionada con el número de reticulocitos y de una posible deficiencia vitamina B12 y folatos, en cuanto a la morfología, puede existir alteraciones de la forma normal de disco biconcavo a formas esferocíticas, fragmentadas o eliptocíticas. b) el índice reticulocitario es mayor de 3%, existiendo una policromasia prominente c) la relación mielo/eritroide en la MO, que normalmente es de 3/1, es mayor la eritroide con una relación 1/1 y d) existe un aumento de la bilirrubina indirecta.

Clasificación de las anemias hemolíticas

I) Anemias hemolíticas congénitas (intracorpúsculares hereditarias)

- 1.-) Hemólisis por problemas de membrana del eritrocito
- 2.-) Hemólisis por problemas de enzimas del eritrocito
- 3.-) Hemólisis por problemas en relación con la hemoglobina

II) Anemias Hemolíticas adquiridas

- 1) Hemólisis inmunes
- 2) Hemólisis adquiridas

I. Anemias Hemolíticas por problemas de membrana Problemas de membrana del eritrocito

- Esferocitosis hereditaria
- Eliptocitosis hereditaria
- Piropluocitosis hereditaria
- Síndromes de estomatocitosis hereditaria
- Abetalipoproteinemia
- Acantocitosis, estomatocitosis y trastornos relacionados
- Síndrome de rh nulo
- Hidrocitosis congénita
- Xerocitosis congénita
- Ovalocitosis asiática

Estructura de la membrana del eritrocito

La membrana del eritrocito corresponde al 1 % del peso total del mismo y juega un rol muy importante en el mantenimiento de la célula.

Esta membrana está compuesta de tres capas a) una doble capa de lípidos, constituida por fosfolípidos y colesterol, que le dan la permeabilidad, constituyendo la barrera entre el medio ambiente y el citoplasma celular b) las proteínas dentro de la capa de lípidos, dándole envergadura a la membrana y c) el esqueleto que le da la integridad estructural.

La membrana de lípidos corresponde al 50 a 60% de la masa de la membrana, compuesta por fosfolípidos y colesterol, los que participan en cantidades iguales, estando el colesterol en forma libre no esterificado figura 1.

Proteínas de la membrana:

Las proteínas de la membrana son las siguientes:

Band-3 sirve como controladora (reguladora) del contenido de iones, en la deformabilidad del eritrocito, en el metabolismo intermediario y en la senescencia de los eritrocitos. Involucrada en la esferocitosis hereditaria y ovalocitosis asiática.

Glicoforina-C, es la más abundante de las glicoproteínas y su rol funcional está dado por constituir más del 60% de la carga negativa de la superficie de la membrana, pudiendo modular las interacciones entre eritrocito y eritrocito y eritrocito-endotelio.

La glicoforina interactúa en un complejo con la proteína 4.1, jugando un rol crítico en la regulación de la estabilidad y deformabilidad de la membrana.

La deficiencia de Glucoforina lleva a la eliptocitosis de los eritrocitos, haciéndolos menos estables y deformables.

Estructura de la membrana eritrocitaria

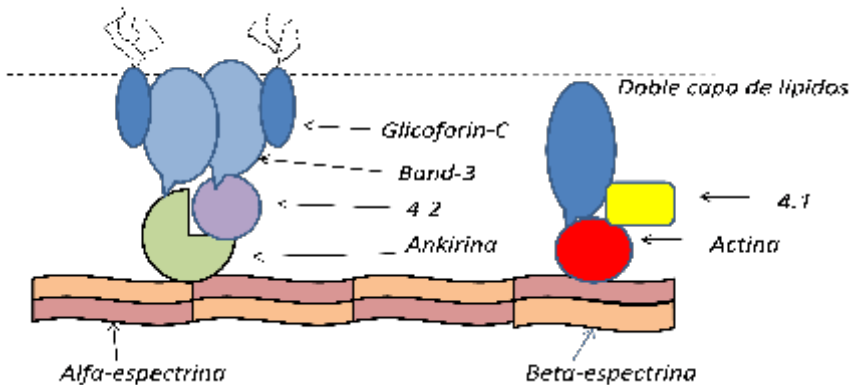


Figura nº 1

Espectrina es la proteína más abundante del esqueleto de la membrana y está compuesta por dos dímeros alfa y beta, pero a pesar de sus similitudes son estructuralmente diferentes.

La función de la espectrina es mantener la forma celular, regular la movilidad lateral de las proteínas integrales de la membrana y procurar el soporte estructural para la doble capa de lípidos, su déficit es asociado con la eliptocitosis, esferocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis.

La ankirina provee la ligadura entre la membrana del esqueleto vía espectrina y la doble capa de lípidos por la unión de band-3. Es importante en el mantenimiento de la estabilidad de la membrana, su déficit más común es asociado con esferocitosis.

Proteína 4.1, su rol primario es la ligadura de la espectrina y actina al esqueleto de la membrana a la doble capa de lípidos, facilitando la formación del complejo entre fibras de actina-espectrina y dominios citoplasmáticos de Band-3. Su déficit lleva a la eliptocitosis.

Proteína 4.2, se une a varias proteínas, incluyendo band-3, Proteína 4.1 y ankirina y la mayor función de la proteína 4.2, es estabilizar al complejo espectrina-actina-ankirina, asociado a band-3, protegiendo a la membrana del prematuro envejecimiento y está asociada con esferocitosis tabla n1.

Defectos de la membrana y su asociación con el trastorno hemolítico

Gen	Enfermedad
Ankirina	Esferocitosis hereditaria
Band-3	Esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, Piropoiquilocitosis hereditaria
Alfa-espectrina	Esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, Piropoiquilocitosis hereditaria
Beta-espectrina	Esferocitosis hereditaria,
Eliptocitosis hereditaria	
Proteína 4.2	Esferocitosis hereditaria
Proteína 4.1	Esferocitosis hereditaria
Glicoforina-C	Esferocitosis hereditaria

Tabla n° 1. Hematology 2005.

Esferocitosis hereditaria

El término esferocitosis hereditaria (EH) se refiere a un grupo de síndromes hereditarios (1) caracterizados por presentar eritrocitos de forma esferoidal en sangre periférica, producto de una alteración de la membrana celular que lleva a disminución de las proteínas de la membrana como: ankirina, espectrina, band 3, proteína 4.2 y glicoforina C. Siendo la causa

Esta alteración de la membrana, lleva al eritrocito a tener forma esférica por pérdida de parte del área de la misma, a través de la formación de micro vesículas, lo que le confiere disminución en su deformabilidad a la célula y al pasar esta por los sinus esplénicos, los eritrocitos son destruidos por los fagocitos. Esta alteración de la membrana se encuentra en todos los continentes, es más comúnmente heredada en descendientes de europeos del norte.

Historia de la Esferocitosis Hereditaria.

La EH fue descrita por primera vez por dos clínicos belgas, hace más de cien años. Veinte años después, fue redescubierta por Wilson y Minkowsky, ellos comunicaron ochos casos de EH en tres generaciones de una familia.

Posteriormente, Chauffard, describe el incremento de la fragilidad osmótica y además la corrección de la anemia, post esplenectomía. (2)

Young y col en 1951, demostraron que los eritrocitos de estos pacientes, tenían un nivel de supervivencia menor en los individuos que poseen bazo y a su vez los eritrocitos normales transfundidos a los pacientes con EH, tienen una sobrevida normal (3)

Años después, se la cataloga como un defecto de la membrana del eritrocito, demostrada por pérdida de Na y lípidos. Y últimamente, se logró identificar el déficit de las proteínas de la membrana.

Herencia

Los genes responsable para la EH, incluye Ankirina, beta-espectrina y alfa-espectrina, band 3 y proteína 4.2 y glicoforina-C. Aproximadamente 2/3 a 3/4 de pacientes son de herencia autosómica dominante. En un 80% de los casos de EH, se transmiten como un carácter autosómico dominante, mientras que en el 20 % restante lo hace bajo herencia autosómica recesiva (4). Los casos de mutación de alfa-espectrina son la causa más común de esfereocitosis típica y asociada con más frecuencia a los casos de herencia recesiva es la proteína 4.2, correspondiendo a casos vistos en el Japón.

La herencia de la esfereocitosis puede ser autosómica dominante, o recesiva y además de novo mutación. Como los que se ven en pacientes con rasgos andinos..

El déficit de ankirina se presenta con una frecuencia del 50%, asociada a una disminución proporcional de espectrina, con disminución secundaria de proteína 4.2 acompañada de intensa esfereocitosis (5).

El déficit de band 3, su frecuencia es de 20 a 30 %, seguido de déficit de proteína 4.2, con expresividad de esfereocitosis y acidosis tubular.

El déficit de beta-espectrina se presenta con una frecuencia del 10 al 15 %, con expresividad de equinocitos y acantocitos.

Déficit de alfa-espectrina se presenta con una frecuencia del 5 a 10 %, lleva a intensa esfereocitosis

Déficit de proteína 4.2, es frecuente en el Japón, con expresividad de esfereocitosis.

Etiología y patogénesis

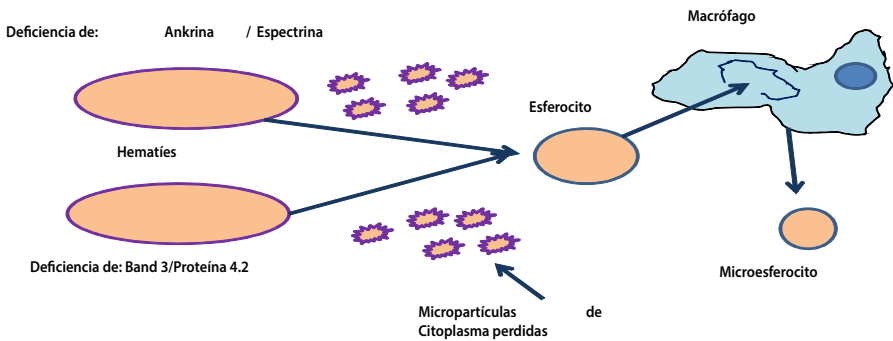
La característica de los eritrocitos de la EH es la pérdida de la superficie de la membrana, con relación al volumen intracelular, dándole una forma esférica, lo que ocasiona un cambio de la forma de la célula, cuando discurre por los sinus del bazo. La disminución del área de la superficie puede producirse por dos diferentes mecanismos 1) Defectos de espectrina, ankrina o proteína 4.2, 2) Defectos de band-3. Ambas a través de microvesículas.

Estas pérdidas de la superficie de la membrana llevan a una menor capacidad de deformabilidad, llevando a la célula a un incremento de su fragilidad y por eso son destruidas a nivel del bazo siendo este fenómeno la causa de la hemólisis.

El medio ambiente del bazo puede resultar hostil para los eritrocitos, el bajo pH, los niveles disminuidos de glucosa y adenosin trifosfato (ATP), agregado a una alta concentración de radicales libres tóxicos, producidos por los macrófagos, también pueden ser factores que contribuya al daño de la membrana. La pérdida de la superficie de la membrana, trae como consecuencia un incremento de la fragilidad de la membrana, defecto que es consecuencia de una alteración proteica de la membrana eritrocitaria, la que permite un debilitamiento entre el esqueleto y la doble capa de lípidos (trastorno vertical), proteínas que incluyen Ankirina (ANK 1), beta espectrina, alfa espectrina, band 3 y proteína 4.2. El incremento de la fragilidad de la membrana lleva a la formación de micro vesículas, las cuales hacen perder área de superficie. Figura N°2. El bazo atrapa a estos eritrocitos portadores de esta característica, produciendo la hemólisis, pero algunos eritrocitos son fagocitados en forma incompleta y aparecen en la circulación como los microsferocitos.

El bazo cumple un rol secundario en esta enfermedad porque su participación, la hace sobre la base del defecto de permeabilidad de la membrana celular. Lo que sugiere que el defecto básico corresponde a las células de la esferocitosis hereditaria, defecto que permite la difusión pasiva y más rápida del Na, hacia el interior del eritrocito y para mantener constante la concentración intracelular, la bomba del Na, debe aumentar en su capacidad de extrusión de la célula.

Patofisiología de la esferocitosis hereditaria



Esto crea un aumento en la necesidad de ATP, procedente de la glucólisis de los eritrocitos, por consiguiente el incremento de la tasa glucolítica de los eritrocitos en la EH, probablemente no se deba directamente a un defecto glucolítico, si no a un mecanismo compensatorio que asegura la disponibilidad suficiente de ATP, para superar la mayor permeabilidad del Na. (6). (7).

Lo que sugiere, que el defecto básico es el cambio de permeabilidad de la membrana, por eso como el defecto de la EH radica en los eritrocitos, después de la esplenectomía las anomalías de la membrana persisten, pero al desaparecer el órgano destructor mejora la supervivencia de los eritrocitos.

La permeabilidad de la membrana para los cationes, hace que el K y H₂O estén disminuidos en los eritrocitos de la EH, particularmente los obtenidos de la pulpa esplénica, donde existe una pasiva permeabilidad del Na.

El excesivo influjo del Na, activa la bomba monovalente de cationes, Na⁺, K⁺, ATPasa haciendo que el eritrocito por incremento del Na intracelular, pueda deshidratar a la célula, directamente porque, 3 iones de Na, son sacados en un intercambio por solo 2 iones K y la pérdida de Na es acompañada por agua.

Rol del bazo

En consecuencia, el bazo juega en la EH un papel secundario pero importante en la patofisiología, en la destrucción de los eritrocitos anormales, debido a la disminución de su capacidad de deformación, esta es la causa primaria de la hemólisis, como ya se ha manifestado.

Rasgos clínicos

La principal manifestación es la anemia hemolítica pero esta varía ampliamente de paciente a paciente. El cuadro típico combina la anemia hemolítica, ictericia, reticulocitosis, cálculos biliares, esplenomegalia, incremento de la fragilidad osmótica y una historia familiar. Su variable expresividad clínica se atribuye al carácter heterogéneo de su comportamiento genético y a la diversidad del mecanismo molecular.

Las típicas manifestaciones clínicas de la esferocitosis son caracterizadas por la evidencia de hemólisis con anemia, reticulocitosis, esplenomegalia, ictericia, cálculos biliares, presencia de esferocitos en sangre periférica e incremento de la fragilidad osmótica y historia familiar positiva.

Las manifestaciones clínicas generalmente aparecen en la infancia y en las primeras décadas de la vida, rara vez en la edad adulta. Y pueden clasificarse en anemia leve, moderada y grave. Las formas leves, corresponden a un grupo difícil de diagnosticar y se observa en un 20 % de pacientes, los que pueden descubrirse accidentalmente, la razón de esta dificultad radica en que su anemia puede ser compensada por un incremento de la producción de la MO, además de no presentar esplenomegalia. Pero en la edad adulta, el hecho de presentar cálculos biliares en un hombre joven y una moderada ictericia conjuntival, son los datos que pueden descubrir el diagnóstico y por supuesto la presencia de esferocitos en sangre periférica.

La forma moderada se encuentra en un 95 % de casos, presentándose con anemia leve, ligera esplenomegalia e ictericia.

La forma grave corresponde al 5 % de casos, encontrándose anemia hemolítica severa, ictericia y esplenomegalia evidente, este tipo de pacientes generalmente necesitan terapia trasfusional. Ocasionalmente, se puede encontrar alteraciones óseas, debido a la intensidad de la hemólisis y a la respuesta eritroide de la MO, generalmente más evidentes en los huesos planos, como el cráneo en cepillo, que se observa radiológicamente, mostrando ensanchamiento del diploe con presencia de estrías verticales. Estos casos suelen presentarse en casos de herencia autosómica recesiva.

En general los pacientes con EH pueden presentar crisis aplásticas, usualmente asociadas a infecciones por parvo-virus B19 y úlceras maleolares.

La anemia es el dato más común en el 50%, seguida por la esplenomegalia, ictericia o una historia familiar positiva. La esplenomegalia es detectable en el 75 a 95%, en niños mayores y adultos, siendo esta moderada.

Existen pacientes con solo el "trait" (rasgo), estos pacientes su hemoglobina es normal, los reticulocitos varían entre 1 a 3 %, la bilirrubina indirecta aumenta hasta 1mg%, la espectrina es normal, la fragilidad osmótica en sangre fresca es normal pero con sangre incubada, se muestra ligeramente incrementada.

En la EH, aproximadamente 5 a 10 % de pacientes tienen anemia moderada a severa, variando su hemoglobina entre 6 a 8 gr %, los reticulocitos entre 8 o más de 10 %, la bilirrubina de 2 o > 3, espectrina 50%, esferocitos +++.

Complicaciones del síndrome hemolítico crónico.

Los cálculos de bilirrubina pueden detectarse en la infancia, pero aparecen con mayor frecuencia en la adolescencia y adultos jóvenes de 10 a 30 años.

Las crisis hemolíticas son usualmente asociadas con enfermedades virales, y habitualmente ocurren dentro de la infancia, incrementándose durante ella el componente de la anemia.

Las crisis aplásticas usualmente siguen a infecciones virales, inducen supresión de la MO, y es causada por el parvo virus B19.

Las crisis megaloblásticas, ocurren por deficiencia de folatos, por el consumo incrementado por la intensa eritropoyesis compensatoria.

Hallazgos de laboratorio

El típico paciente presenta palidez y en sangre periférica la presencia de esferocitos. Es poco frecuente que los casos severos tengan pocos esferocitos, hay numerosos pequeños y densos esferocitos con anisocitosis y poiquilocitosis.

En sangre periférica, la presencia de esferocitos en la lámina pueden variar entre 3 a 5 % en las formas leves a más de 25 a 30 % en las formas moderadas, en las formas más graves los esferocitos se mezclan con acantocitos u otras alteraciones morfológicas, existe un incremento del número de reticulocitos. Es importante la realización de un test de Coombs, para descartar la anemia hemolítica autoinmune, porque en ella también se observan esferocitos. Figura n°3.

Además, hay incremento de la bilirrubina indirecta, ligera disminución del VMG y aumento de la CHbMC y de la fragilidad osmótica, pero la prueba incubada de fragilidad osmótica es más sensible que la inmediata.

Después de la incubación a 37°C por 24 horas, los eritrocitos de la Esferocitosis Hereditaria, pierden membrana lo que los hacen más filtrables e inestables.

Otros análisis como test de autohemólisis, de criohemólisis hipertónica y el test acidificado de glicerol, sufren pérdida de especificidad y no son muy difundidos (8)

Tratamiento

Como el bazo es el determinante de la secuestración de los eritrocitos, la esplenectomía cura o alivia la anemia, disminuyendo o eliminando las necesidades de transfusiones y la incidencia de cálculos biliares. Aún los pacientes severos exhiben significativa mejoría clínica

Cambios típicos de la post esplenectomía incluyen: aparición de cuerpos de Howell-Jolly, target cell, siderocitos y acantocitos. Sin embargo, hay que considerar "el riesgo beneficio" sobre las infecciones post esplenectomía. Por eso para esplenectomizar a un paciente se deben incluir signos y síntomas de anemia severa, fallas del crecimiento, cambios esqueléticos, úlceras en piernas. Antes de la esplenectomía, los pacientes deben ser inmunizados con vacunas contra pneumococos y haemophilus influenzae tipo B.

Pueden presentarse complicaciones post esplenectomía, como infecciones, sangrado y pancreatitis. Dentro de las infecciones, éstas son producidas por organismos encapsulados, las complicaciones son más frecuentes en los primeros años de vida post esplenectomía.

Previamente la esplenectomía fue considerada como una "rutina". Sin embargo, el riesgo de resistencia a la penicilina al neumococo y el incremento de complicaciones cardiovasculares como trombosis e hipertensión pulmonar ha llevado a la reevaluación del rol de la esplenectomía (9)

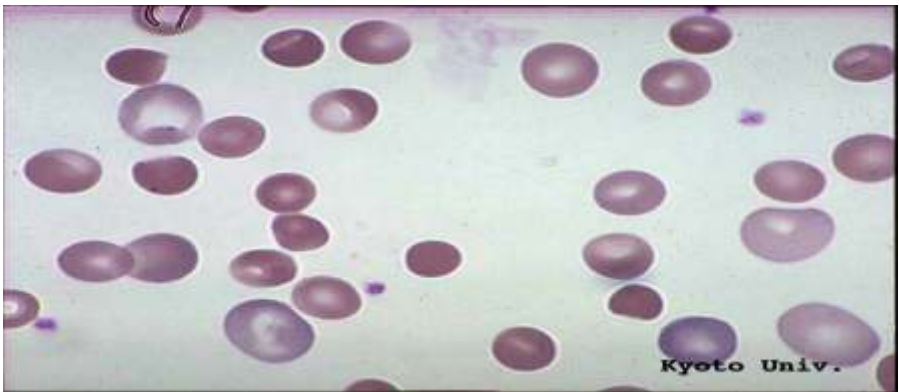


Figura nº 1. Esferocitosis hereditaria

Eliptocitosis hereditaria

La eliptocitosis congénita hereditaria corresponde a otra alteración de la membrana, presentando el eritrocito una forma oval, elíptica o alargada en la sangre periférica, transmitiéndose como carácter autosómico dominante y su incidencia a nivel del mundo es de 1 en 2,000 a 4,000, pero no hay una verdadera estimación, porque los heterocigotos y muchos pacientes son asintomáticos.

Es común en el Africa, por ejemplo en Benin la incidencia es del 6 % y también es frecuente en sudoeste asiático y Mediterráneo. Se considera a la eliptocitosis como una forma del eritrocito, que le confiere alguna resistencia contra la malaria, en zonas donde es endémica (10).

La piropoiquilocitosis hereditaria es una causa rara de anemia hemolítica, caracterizada por eritrocitos cuya morfología reflejan a los eritrocitos vistos en las quemaduras. Existe una fuerte asociación entre eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis. Un tercio de familiares de pacientes con piropoiquilocitosis tiene eliptocitosis hereditaria.

Etiología y patogénesis

El principal defecto de la Eliptocitosis es la fragilidad del esqueleto de la membrana del eritrocito, debido a déficit de alfa y beta espectrina, proteína 4.1 y glicoforina (GPC), la mayoría de los defectos ocurren en la espectrina (11). Todas ellas tienen, efectos comunes sobre la membrana eritrocitaria, que impiden que los dímeros de espectrina puedan asociarse para formar tetrameros (defecto de tipo horizontal), con lo que el eritrocito pierde su capacidad para recuperar su forma normal, después de la deformación longitudinal a través del capilar.

Los defectos identificados son cualitativos o cuantitativos, los que incluyen alfa y beta espectrina, proteína 4.1 y glicoforina C, la mayoría de los defectos ocurren en la espectrina, la que compuesta de heterodímeros alfa y beta, relacionados pero no iguales, asociándose la alfa y beta espectrina en tetrameros.

La integridad de la espectrina es crítica para la integridad de la membrana y por lo tanto para la forma del eritrocito. El defecto estructural y funcional de la proteína 4.1 interrumpe el contacto de la espectrina-actina en el esqueleto de la membrana.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son altamente variables, reflejando la heterogenicidad de la lesión molecular, pudiendo variar de portadores asintomáticos a pacientes afectados severamente.

Los portadores asintomáticos que son la mayoría, son diagnosticados incidentalmente durante un examen practicado por condiciones no relacionadas

Los pacientes asintomáticos tienen un T/2 eritrocitario normal, no presentan anemia, pero pueden experimentar hemólisis con infecciones. Los que tienen hemólisis crónica, experimentan un grado de anemia de moderada a severa. Solamente aproximadamente un 10% de los pacientes presentan acortamiento del T/2.

Dentro de las hemólisis severas, tenemos a la piropoiquilocitosis congénita (PPC), que corresponde a una forma poco común de Eliptocitosis congénita (EC), con cierta predisposición

por la raza negra, de inicio neonatal. Es interesante anotar la coexistencia de eliptocitosis y piropoiquilocitosis, en una misma familia y la presencia del mismo defecto molecular de la espectrina.

Es raro encontrar los eliptocitos en el período neonatal, típicamente los eliptocitos no aparecen hasta los 4 a 6 meses de edad.

Otra forma es la eliptocitosis crónica esferocítica, viene a ser una especie de híbrido entre Eliptocitosis Congénita y Esferocitosis Hereditaria, observándose en la lámina esferocitos, eliptocitos y ovalocitos y aparece en un 15 a 25 % de los casos de esferocitosis hereditaria.

Hallazgos de laboratorio

Estos hallazgos variarán en relación a la manifestación clínica, es decir eliptocitosis congénita clásica. Figura N° 4, piropoiquilocitosis congénita y eliptocitosis congénita esferocítica.

La presencia de eliptocitos puede llegar a ser hasta del 100%, pero no se correlaciona con el grado de hemólisis. La fragilidad osmótica es anormal, los otros hallazgos son similares a los de las anemias hemolíticas. La terapia es raramente requerida y en casos necesarios las transfusiones resuelven el problema transitoriamente. La esplenectomía es solo paliativa.

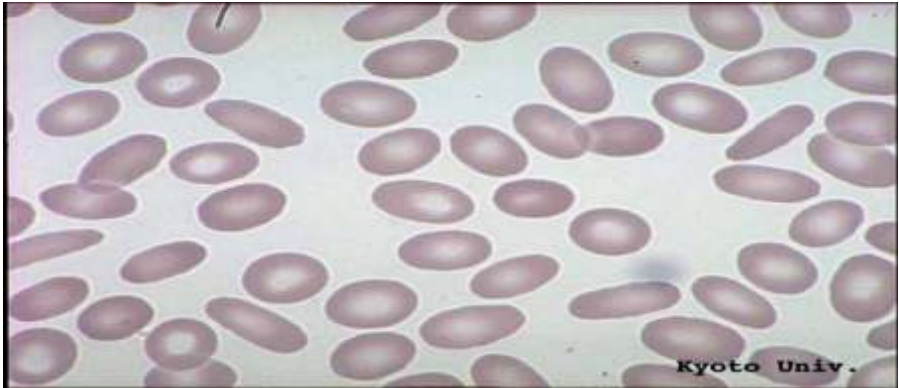


Figura n° 2. Eliptocitosis

Es necesario mencionar que los eliptocitos, pueden encontrarse en otras enfermedades como anemias megaloblásticas, anemias microcíticas hipocrómicas, síndrome mielodisplásico y mielofibrosis.

Tratamiento

La eliptocitosis raramente requiere tratamiento, solo necesitan de transfusiones ocasionalmente. La indicación de la esplenectomía puede ser aplicable en casos de Eliptocitosis más piropoiquilocitosis.

Las complicaciones en casos severos son las mismas de la esferocitosis, como cálculos biliares precoces, hemólisis y otros.

Acantocitosis, estomatocitosis y trastornos relacionados

Síndromes de Estomatocitosis Hereditaria

Los acantocitos son eritrocitos caracterizados por una ancha hendidura transversal, marcada por la palidez, en una célula alargada. Figura N° 3

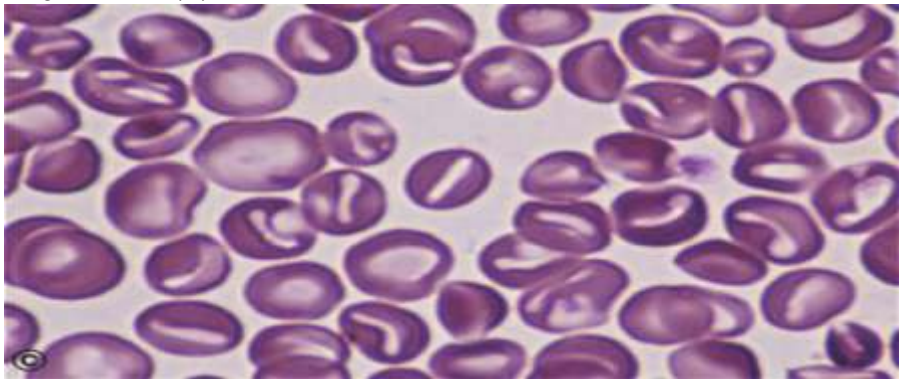
No hay una explicación unificada para la alteración funcional o estructural de la membrana eritrocitaria. En la clínica, puede encontrarse casos de estomatocitosis adquirida, en el alcoholismo agudo, durante la administración de vincristina en la insuficiencia hepatocelular.

Esta alteración de la membrana constituye un grupo relativamente heterogéneo, con una característica de aumento de la permeabilidad de la membrana para cationes monovalentes Na y K, que produce una anormal hidratación de la membrana de lípidos, llevando de una deshidratación o sobre hidratación.

La pérdida de K de la célula (20%), que no es acompañada por una proporcional ganancia de Na, lleva al eritrocito a la deshidratación. Se reconocen cinco síndromes estomatocíticos 1) Síndrome Rh-nulo 2) Hidrocitosis congénita 3) Xerocitosis congénita 4) pseudo-hiperpotasemia hereditaria 5) ovaloestomatocitosis asiática

El síndrome Rh-nulo,

Es una forma rara de anemia hemolítica asociada a una ausencia total o parcial de los antígenos rhesus (rh).



Acantocitosis

La hidrocitosis congénita

Es caracterizada por anemia hemolítica de herencia autosómica dominante, con una sobre hidratación del eritrocito. La principal lesión incluye un incremento del Na intracelular y agua, el eritrocito activa la bomba de Na y K, pero es insuficiente para contrarrestar la entrada de Na. Dando como resultado hinchazón y hemólisis del eritrocito.

La xerocitosis congénita

Corresponde a casos con deshidratación, generalmente cursa con síndrome hemolítico crónico pero bien compensado, encontrándose eritrocitos en diana no más de 10 % y otras formas irregulares. Fragilidad osmótica siempre disminuida, el VMG normal o aumentado, la CHbMG disminuida.

En este caso sucede lo opuesto a la hidrocitosis congénita, es decir pérdida de K de la célula 20% que no es acompañado por una proporcional ganancia de Na, llevando a la célula a una deshidratación.

Ovalocitosis del Sudoeste asiático.

También conocida como ovalocitosis del sudoeste asiático, eliptocitosis de Malasia o eliptocitosis estomática, de herencia dominante, es una variante de eliptocitosis encontrada en Malasia, afecta preferentemente a poblaciones de las regiones, como; Tailandia, Filipinas y Papúa-Nueva Guinea y otras regiones del Sudoeste-Asiático.

Es una forma asintomática en el estado heterocigoto, pero, las formas homocigotas son incompatibles con la vida. El problema radica en un gen que codifica la band 3 a lo largo y ancho de la doble capa lipídica, esta característica le da una mayor resistencia, a la membrana, por eso se sugiere que esta peculiaridad, dificulta la penetración del plasmodium, por su membrana extremadamente rígida. La causa es una delección genómica en 27bp, llevando a una delección en la estructura de nueve aminoácidos en band 3.

Este defecto es definido por la presencia de eliptocitos ovalados, muchos de las cuales contienen uno o dos puentes longitudinales, dándole forma al eritrocito. La prevalencia en áreas endémicas de paludismo, varios estudios demuestran, que esta condición tiene alguna protección contra la malaria, particularmente contra la malaria cerebral.

Abetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia es heredada como forma autosómica dominante y el defecto primario molecular consiste en una falla selectiva hepática para sintetizar lipoproteínas, producto de el gen apoproteína B, lo que se traduce en ausencia de apolipoproteína en el plasma, acompañada por un descenso significativo de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y VLDL.

Clínicamente, se caracteriza con un inicio perinatal de mala absorción a las grasas con esteatorrea, neuropatía, con ataxia cerebelosa, enfermedad celiaca, retinitis pigmentosa y acantocitosis (13).

En laboratorio se encuentra anemia ligera, moderada reticulocitosis y acantocitos 50 a 60 %. Terapia consiste en restricción de triglicéridos, suplementación de vitaminas K, A, D y E.

Bibliografia

- 1) Exp Hematol.2003;7: 22-56.
- 2) Gallagher PG, Forget BG.Hereditary spherocytosis and related disorders. En.Williams. Hematology. Sixth edition.Hereditary Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. 2001: 501-526.
- 3) Young LE, Platzner RF, Edwin DM and Izzo MJ.Hereditary spherocytosis.II. Observation on the role of the spleen. Blood 1951; 11: 1099-1113.
- 4) Becker PS, Tse WT, Lux SE,Forget BG:Beta spectrin Kissimmee:A spectrin variant associated with autosomal dominant hereditary spherocytosis and defective binding to protein 4.1., J Clin Invest 1993; 92:612-614.
- 5) Glader B E, Lujens JN. Hereditary spherocytosis and other anemias due to abnormalities of the red cell membrane. In: Lee R. Forester J, Lukes J et al (10ed) Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore:Williams & Wilkins. 1999:1133-1159
- 6) Bertles JF. Sodium transport across the surface membrane of red blood cells in hereditary spherocytosis. J Clin Invest 1957; 6: 16-824.
- 7) Jacob Hb and Jandl JH.Increased cell membrane permeability in the pathogenesis of hereditary spherocytosis. J Clin Invest 1964; 43:1704-1720.
- 8) Gallagher PG. Red cell membrane disorder. Hematology 2005.13-18.
- 9) Jardine DL, Laing AO.Delayed pulmonary hypertension following splenectomy for congenital spherocytosis. Inter Med J.2004; 34:214-216 10. Vives corrons JL, 10) Besson I, Aymerich M, et al. Hereditary Xerocytosis a report of six unrelated Spanish families with leaky red cell syndrome and increase heat stability of the erythrocyte membrane.Brit J Haematol.1995; 90:817-822.
- 11) Tse WT, Lux SE.Red blood cell membrane disorder. Br J Haematol 1999; 104: 2-13.
- 12) Jacob HS.Hereditary spherocytosis a disease of the red cell membrane Seminars in Hematol 1965; 2: 9-166.
- 13) Gotto AM, Phil D, Levy RI, et al.On the protein defect in abetalipoproteinemia.N Engl J Med. 1971; 284:813-817.

II) Anemias por deficiencias enzimáticas

Introducción

Desde que el eritrocito es una célula sin núcleo, su ausencia de mitocondrias y ribosomas, hace que los eritrocitos maduros sean incapaces de llevar a cabo reacciones de oxifosforización y síntesis de proteínas. Sin embargo, sus otras sustancias mantienen un activo metabolismo logrando la estabilidad de la membrana, como la preservación de la hemoglobina en su forma funcional para una adecuada liberación de O₂.

Las enzimas contenidas dentro del eritrocito permiten realizar estas tareas a través de dos importantes caminos metabólicos glicolisis y shunt de la pentosa. Otras enzimas de los eritrocitos como la pirimidina 5 nucleotidasa participan en la degradación de los nucleótidos y esencialmente en la remoción de los precursores de los nucleótidos que pueden ser tóxicos a los eritrocitos para metabolizar ácidos grasos y aminoácidos, su energía es generada casi exclusivamente a través de la glucosa.

Dentro del metabolismo del eritrocito existe una vía llamada de Embden-Meyerhof, que es responsable del 90 % de utilización de la glucosa, que lleva a la conversión de glucosa a lactato, donde 2 moles de ATP, son consumidos, durante el desarrollo de la vía de la hexosa, 3 o 4 moles son generados al nivel de triosa y de esta ganancia neta en ATP provee la energía necesaria para el mantenimiento del eritrocito en su forma y flexibilidad, preservando la membrana de lípidos y dando energía a la bomba metabólica del control del flujo de Na, K y de Ca.

Otra vía es la Hexosa-monofosfato, (Shunt) este sistema auxiliar une el sistema oxidativo del metabolismo con el nucleótido piridín (NADP) y reducción del Glutation. Cuando es funcionalmente deficiente o cuando el medio ambiente oxidativo excede la capacidad reductora del glutatión, ocurre la desnaturalización de la globina y la hemoglobina precipita como Cuerpos de Heinz.

Las mutaciones que llevan a las deficiencias enzimáticas de los eritrocitos pueden estar asociadas con diversos fenotipos que varían de anemia hemolítica, metahemoglobinemia, policitemia, anormalidades neurológicas.

La mayoría de ellas ocurren en forma esporádica, mientras la deficiencia de G-6PD, son endémicas, pero raramente causan enfermedad (1).

Clasificación de la enzimopatías

Se han descrito numerosas eritroenzimopatías que afectan las diferentes vías del metabolismo eritrocitario, pudiendo clasificarse en tres grandes grupos.

Enzimopatías de la vía de Embden-Meyerhof (aneróbica)

- Hexocinasa (HK)
- Fosfofructocinasa (PFK)
- Piruvatocinasa (PK)
- Glucosa-fosfato-isomerasa (GPI)
- Triosa-fosfato-isomerasa (TPI)
- Aldolasa (ALD)
- Fosfoglicerato-cinasa (PGK)

Enzimopatías del metabolismo oxidoreductor

- G-6PD
- Glutation-reductasa (GR)
- Glutation-sintetasa (GS)
- Glutation-peroxidasa (GP)
- Gamma-glutamilcistein-sintetasa (GGS)
- **Enzimopatías del metabolismo nucleotídico**
- Déficit de pirimidina-5'-nucleotidasa (P5'N)
- Adenilato-cinasa (AK)
- Adenosindesaminasa (ADA)

De todas estas deficiencias enzimáticas eritrocitarias, que son capaces de producir anemia hemolítica, y algunas de ellas, otras alteraciones como retraso mental (GPI), miopatía (PFK). La mayoría de ellas son de herencia autosómica recesiva, la deficiencia de G-6PD y Fosfoglicerato-cinasa (PGK), son ligadas al cromosoma X. De todas ellas la más común es la deficiencia de G-6PD y le sigue la Piruvatocinasa (PK), aunque en menor proporción, pero es la más frecuente de la glucólisis anaerobia, y a continuación la pirimidina 5'-nucleotidasa.

Las anomalías enzimáticas de los eritrocitos dan diversos fenotipos como anemia hemolítica, metahemoglobinemia, policitemia y efectos no relacionados con la hematopoyesis como efectos neurológicos y malformaciones (1).

Déficit de piruvatocinasa (PK)

Esta deficiencia, como ya se ha mencionado es de herencia autosómica recesiva, siendo la causa más común de anemia hemolítica no esferocítica de la vía de Embden-Meyerhof, cuya intensidad es variable, la mayoría de casos corresponden a homocigotos o dobles heterocigotos.

La biología molecular de la PK es compleja, se han determinado 4 isoenzimas diferentes, que son generadas por promotores de dos distintos genes PK LR y PK M, con expresión variable en diferentes tejidos. Esta deficiencia, es la causa más común de anemia hemolítica crónica, cambiando en la severidad de la anemia que puede estar presente desde el nacimiento o como una anemia hemolítica compensada. El gen es más común en gente de extracción del Norte de Europa en chinos y otras etnias.

Los pacientes con severa hemólisis pueden desarrollar todas las manifestaciones de esta forma de hemólisis, como ictericia, cálculos biliares etc. Pueden presentar crisis aplásticas a menudo por infecciones de parvo virus. La esplenomegalia es frecuente pero no siempre presente.

La hemólisis generalmente se presenta de inicio neonatal o en la primera década de la vida, con características parecidas a la esferocitosis hereditaria, diferenciándose de ella por la ausencia de esferocitos y fragilidad osmótica normal, de allí deriva el nombre de anemia hereditaria hemolítica no esferocítica.

El mecanismo de la hemólisis no es claro. Aunque se ha postulado que el defecto en la generación del ATP contribuye al proceso hemolítico, pero esta explicación no es satisfactoria. La piruvato kinasa convierte el piruvato-fosfofenol a lactato, generando ATP.

Mecanismo de hemólisis

El mecanismo de hemólisis no es claro. Aunque se piensa que la deficiencia en la generación de ATP, como se ha mencionado anteriormente contribuye al proceso hemolítico, pero esto es difícil de demostrar porque no todos los pacientes tienen esta deficiencia y otros procesos con deficiencia severa de ATP, no son asociados con significativa hemólisis. Se han descrito más de 100 mutaciones de esta deficiencia de PK (2)

Curso clínico

No hay hallazgos clínicos específicos o anomalías morfológicas en la deficiencia de PK y no mediciones rutinarias del laboratorio de ayuda al diagnóstico.

Los pacientes presentan esplenomegalia, la esplenectomía puede tener algún beneficio al disminuir los requerimientos transfusionales al mejorar la anemia. No hay tratamiento específico.

No hay hallazgos clínicos específicos o anomalías morfológicas características de la deficiencia de PK. Debido al largo número de mutaciones y a su baja prevalencia, los métodos de detección son difíciles pero existen test por medio de hemolizados.

Deficiencia de G-6-PD

Como se ha mencionado, la deficiencia de G-6-PD es una enzimopatía del mecanismo óxido reductor (Hexosa monofosfato), es heredada ligada al sexo, afectando fundamentalmente a los eritrocitos seniles, los cuales son severamente comprometidos, más que los eritrocitos recién formados.

Esta deficiencia es muy prevalente en el África, Mediterráneo y grupos étnicos del Sudoeste Asiático, pero la deficiencia puede hallarse en cualquier población y como las hemoglobinopatías son concurrentes en zonas endémicas de paludismo.

La forma común de presentación se da a manera de anemia hemolítica bajo condiciones de estrés, tal como la administración de drogas oxidativas, también son producidas por infecciones o como ictericia neonatal y favismo. La hemólisis crónica en ausencia de estrés es rara. (3).

Historia

La deficiencia de G-6PD se encuentra diseminada en la zona del Mediterráneo y en regiones tropicales, África y Oriente Asiático. Ha sido conocida desde muchos años atrás, cuando alguna gente del Mediterráneo, la presentaba hemólisis después de ingerir "favas".

En 1926, en Bagdad, durante la primavera del mismo año, se desarrolló anemia hemolítica asociada con la inhalación de polen, relacionadas a la misma deficiencia.

La administración de drogas antimaláricas, como la pamaquina alrededor de la segunda década del siglo pasado y durante la segunda guerra mundial con la administración de Primaquina en los soldados, produjeron cuadros de severa hemólisis. Esta anomalía fue sospechada como de origen genético, porque ocurrió en soldados de raza negra. Más tarde, se demostró que el 11%, de los afroamericanos tenían hipersusceptibilidad a estas drogas.

Genética

Se han descrito más de 300 variantes de la deficiencia de G-6PD, pero algunas ocurren con mayor frecuencia desde la estandarización por la OMS en 1967 (4), se estableció una clasificación clinicomolecular de la deficiencia de G-6PD, la que se subdivide en cinco grupos, pero las más importantes pueden agruparse en tres. Más comunes son las variantes asociadas con anemia hemolítica intermitente y algunas de estas variantes son endémicas, en contraste, las variantes asociadas con hemólisis crónica son muy raras y la hemólisis es altamente variable.

Actividad enzimática

Las del grupo I de la WHO son raras, no tienen déficit de la enzima, tanto en eritrocitos y leucocitos, ejemplo G-6PD-Barcelona (5). Que correspondería al grupo I. Dentro de las mutaciones más frecuentes de G6PD se consideran las siguientes:

1) En la variante Africana existen dos tipos:

a) La más común es la deficiencia de G-6PD-A+ (IV.WHO), este alelo está presente en cerca del 20% de gente de raza negra, tiene casi siempre actividad enzimática normal, pero, se le reconoce por su diferente movilidad electroforética, comparada con la normal G-6PD-B de la raza caucásica..

b) La deficiencia G-6PD-A- (III=WHO), este alelo está presente en el 10 a 20 % de la raza negra y tiene una actividad enzimática entre 5 a 20 % de la normal. La actividad de la G-6PD A-, en las células jóvenes, es casi igual a las células jóvenes normales, pero cae la actividad enzimática cuando las células envejecen, sugiriendo una variante inestable

Clasificación clínico molecular del Déficit de G-6PD (OMS)

	<i>Déficit de G-6PD En hematies</i>	<i>Déficit de G-6PD En leucocitos</i>	<i>Clinica</i>
<i>Variante Mediterránea (II- WHO)</i>	<i>0 a 5%</i>	<i>20 a 60%</i>	<i>Asintomática Anemia Favismo Drogas</i>
<i>Variante Africana G-6PD A+ (IV WHO)</i>	<i>100 %</i>	<i>100%</i>	<i>Asintomática</i>
<i>G-6PD A- (III WHO)</i>	<i>5 a 15%</i>	<i>60 a 80%</i>	<i>Asintomática Anemia Favismo Drogas</i>
<i>Asiática G-6PD-Cantón II- WHO</i>	<i>0 a 5%</i>	<i>20 a 60-</i>	<i>Asintomática Anemia Favismo Drogas</i>

2) Variante del Mediterráneo (II WHO), más común en esta zona, afectando a Sardinios, Judíos Sefarditas, Árabes y otras poblaciones. Posee la misma movilidad electroforética que la enzima normal, pero funcionalmente tiene solo 0 a 5 % de la actividad normal, la deficiencia afecta aún a las células jóvenes (6).

Desde que el gen de la deficiencia de G-6FD es ligado al cromosoma X, los hombres solo tienen un tipo de enzima, las mujeres pueden ser homocigotas o heterocigotas, en este caso, los eritrocitos pueden contener dos tipos de enzimas.

3) La tercera es la variante asiática, considerada entre el grupo II de OMS.

Prevalencia

La G-6PD de los caucásicos y los de raza negra tienen diferente movilidad electroforética, lo que les permite diferenciarlas. Así todas las deficiencias de los caucásicos serán de tipo B y los de raza negra tipo A.

La prevalencia entre los caucásicos es de 1 por 1,000 y entre los judíos Sefarditas es casi el 50%. En cambio, en el Japón es rara. Es muy común en África Occidental y prevalente entre afroamericanos aproximadamente en el 11 %.

Etiología y patogénesis

El metabolismo de la glucosa es esencial para la supervivencia de los eritrocitos, dicho metabolismo toma lugar a través de dos vías: a) Embden-Meyerhof y b) El de la Pentosa Fosfato.

Bajo condiciones normales, el 90 % de la glucosa es metabolizada por la primera vía, necesitando del DPN, en contraste la coenzima involucrada en el camino de la Pentosa, es el NADP (dinucleótido de fosfato nicotinamida adenina).

La actividad enzimática de G6PD genera NADPH, el cual es utilizado para la reducción del Glutatión Reducido, por lo que para mantener el nivel adecuado de glutatión reducido se requiere de la G6PD en el eritrocito, para sostener a la hemoglobina en su forma soluble. Los reticulocitos tienen hasta cinco veces mayor cantidad de enzima, en cambio ésta declina con la edad dentro de los eritrocitos, pudiendo descender hasta niveles mínimos, lo que los hace susceptibles a la acción del estrés oxidativo.

El gen de G6PD está encodado en el cromosoma X, por lo tanto en las mujeres es compensado por el otro cromosoma X, pudiendo aparecer heterocigotas u homocigotas dobles.

El glutatión reducido (GSH), que está presente en concentraciones elevadas en los eritrocitos, sirve para proteger a la globina y a las proteínas de la membrana, de la oxidación irreversible. Esto lo logra por la oxidación reversible de GSSG y formando una mezcla de bisulfitos con thiol proteicos. El GSH es guardado en estado reducido por el NADPH, generado por el shunt de la Hexosa-monofosfato.

Los eritrocitos deficientes en enzimas del shunt Hexosa-monofosfato tienen una capacidad disminuida para generar NADPH y son por consecuencia anormalmente sensibles a los compuestos oxidativos. Sin embargo el shunt de la Hexosa-monofosfato se puede acelerar hasta 30 veces y por eso genera un exceso de NADPH pudiendo reducir una cantidad limitada de oxidante (7).

Drogas y anemia hemolítica

Las drogas que inducen hemólisis en la deficiencia de G-6PD son acompañados por la presencia de cuerpos de Heinz, que corresponden a partículas de hemoglobina desnaturalizada.

La exposición de los eritrocitos a ciertas drogas como: Furoxone, ácido nalidixico, fenil hidracina, piridium, sulfanilamida, antimaláricos, sulfas, analgésicos etc. producen en estos pacientes deficientes en G-6PD, mayores niveles de peróxido de hidrógeno, en adición, algunas drogas pueden formar radicales libres que oxidan el GSH (Glutación reducido), con la formación de peróxido como intermediario.

La formación de radicales libres de GSH, a través de la acción del peróxido, por la actuación directa de la droga, puede ser seguida por la oxidación de GSH a bisulfito (GSSG) o complejos de glutation con hemoglobina, para formar una mezcla con el bisulfito. Esta mezcla de GSH y hemoglobina es probablemente inestable y va a dar cambios conformacionales, exponiendo los grupos sulfhidrilos a la oxidación y mezclando con la formación de bisulfitos.

Los eritrocitos normales se defienden contra tales cambios reduciendo el GSSG a GSH y reduciendo la mezcla de bisulfitos a GSH y hemoglobina, a través de la reacción de Glutation-reductasa, sin embargo, la reducción de estas uniones de bisulfitos requieren de una fuente de NADPH.

La actividad enzimática de G-6PD, genera NADPH, el que es utilizado para la reducción del glutación. El glutación reducido restaura a la hemoglobina a su forma soluble. Este mantenimiento de un alto radio de glutación oxidado a reducido, representa la defensa, contra el daño oxidante a la hemoglobina.

Desde que las células son deficientes en G-6PD, son incapaces de reducir tanto el NADP a NADPH dentro de un grado normal, como también incapaces de reducir el peróxido de hidrógeno de la mezcla de hemoglobina y GSH, más aún porque aparentemente la catalasa contiene una estrecha unión a NADPH, que es requerida para activar la pérdida de generación de NADPH, lo que puede impedir un camino alternativo para disponer del peróxido de hidrógeno y al final se forman los cuerpos de Heinz y la destrucción de los eritrocitos.

Las drogas que inducen hemólisis, usualmente afectan al 20 al 30 % de los eritrocitos, pero en los casos más severos el compromiso suele ser mayor. Esto debido a que las células restantes y las nuevas células liberadas tienen niveles de enzima cercanos a lo normal y los reticulocitos tienen 5 veces niveles mayores de actividad de la G-6PD, que los eritrocitos viejos, por eso es que resisten el estrés oxidativo. La hemólisis puede ser compensada a pesar de la continua administración de la droga en la misma dosis.

Favismo

El favismo es potencialmente una de las más graves consecuencias de las deficiencias de G-6PD. Este problema ocurre con más frecuencia en niños que en adultos y casi exclusivamente en personas que han heredado variantes de G-6PD, que causan severas deficiencias, pero raramente se ve en la variante G-6PD-A-.

El proceso hemolítico ocurre dentro de las primeras horas de la ingesta, pero de inicio gradual en la mayoría de casos. La orina se vuelve roja o oscura. (8).

El mecanismo por el cual se produce la hemólisis en el favismo, parece atribuido a ciertos compuestos de la habas, como la divicina e isouranilo, elementos con potente acción oxidante.

Ictericia neonatal

La ictericia neonatal en la deficiencia de G-6PD, probablemente corresponda a un defecto de conjugación de la bilirubina, por la inmadurez del hígado, la ictericia, puede ser severa, si bien

es cierto que hay un acortamiento del T/2 de los eritrocitos, la participación de la anemia no juega un rol muy importante, pueden algunos de estos pacientes presentar la misma mutación que en los adultos, se asocia con el síndrome de Gilbert (uridina difosfogluconato gluconosiltransferasa). La ictericia parece ser más común en deficiencias de G-6PD-A-, pero también se encuentra en Mediterráneo y en chinos.

Curso y Pronóstico

Los episodios hemolíticos, en la deficiencia de G-6PD –A-, son usualmente limitados, aún cuando la administración de la droga continúe. Pero no en el caso de la deficiencia del Mediterráneo, el cuadro es más severo. Usualmente no requieren ninguna terapia. La medida debe ser preventiva para que el paciente no ingiera drogas que le puedan causar el efecto oxidativo.

Diagnóstico

Además de una historia clínica que recolecta datos en relación a la historia familiar hemolítica y con procesos infecciosos o ingesta de habas, se requiere la demostración del déficit enzimático correspondiente.

Deficiencia de pirimidina 5' nucleotidasa

Esta deficiencia es la tercera más común, que resulta en hemólisis. La pirimidina 5' nucleotidasa participa en la degradación del RNA en los reticulocitos, presumiblemente la acumulación intraeritrocitaria puede ser el efecto tóxico que causa la hemólisis. Se trasmite como una herencia autosómica recesiva. Debido a la incompleta degradación del RNA intraeritrocitario, esta deficiencia enzimática se acompaña de intenso punteado basófilo.

Se han publicado varias comunicaciones clínicas se han publicado, asociando a la hemoglobina E y esta deficiencia enzimática que lleva a una severa hemólisis, sugiriendo que esta enzima es particularmente susceptible a los daños oxidativos, dando como resultado la inestabilidad de la hemoglobina E (9).

Bibliografía

- 1) Prachal JT and Gregg XT. Red cell enzymes Hematology 2005: 19-23.
- 2) Bianchi P, Zavala A. Hematological important mutations red cell piruvate kinase. Blood Cells Mol Dis 2000; 26:47-53.
- 3) Beutler E. G-6-PED deficiency. Blood 1994; 84:3613-3618
- 4) Betke K. Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Report of the WHO Scientific Group WHO Tech rep ser Nr 1967; 366.
- 5) Vives Corrons JL, Feliu E, Pujades MA, Cardellach F. Severe glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency associated with severe chronic hemolytic anemia. Granulocyte dysfunction and increased susceptibility to infections Description of a new molecular variant (G6PD Barcelona) Blood 1982; 59(2):428-434.
- 6) Leehmann and Huntsman. Man's Haemoglobins Second ed 1972. J.B. Lippincott Co-Philadelphia.

-
- 7) Beutler E. Glucose 6-Phosphatate Dehydrogenase disease. Eds. JB. Stanburg
 - 8) JB.Wyngaar Dew and DS Fredrickson. Macgraw-Hill book Co.1972:1358-1388.
 - 9) Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other red cell enzyme abnormalities.Williams. Hematology.Sixth ed.Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligdonh U.2001::527-575.

III.) Clasificación de los trastornos de la hemoglobina

I.-Talasemias

II.-Problemas de Hemoglobinopatías estructurales

Estructura de la hemoglobina y expresión del agrupamiento de los genes de la hemoglobina

La síntesis de la hemoglobina es controlada por el desarrollo de dos agrupamientos de multigenes, en el cromosoma 16, para la alfa-globina y en el cromosoma 11, para el agrupamiento: de la cadena beta-globina conformando la estructura de la hemoglobina normal. Figura n°1.

En el período embrionario se producen otras hemoglobinas, como la Portland, la Gower I y II y fetal. En el adulto normal, solo existe las siguientes: Hb- A adulta (2alfa- 2beta) que corresponde al 96% del total, Hb-fetal (2alfa-2gamma) al 2% y Hb-A2 (2a-2delta) al 2% figura n°2. Las Hb-embrionarias la Gower I (2z-2epsilón), la Gower II (2alfa-2epsilón) y la Portland (2z-2gamma).

Hemoglobinas normales

Las hemoglobinas normales están constituidas por las siguientes cadenas globínicas: la Hb A por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, la Hb A2 por dos cadenas alfa y 2 Delta y la Hb fetal por 2 cadenas alfa y 2 gamma.

El descubrimiento de como los genes de las cadenas globínicas, alfa y beta son normalmente regulados y la documentación de los efectos que la mutación heredada de los genes causaban la talasemia ha sido la clave para el entendimiento de cómo los genes son mutados en las células hematopoyéticas.

Desde los pasados 50 años, la síntesis de la hemoglobina durante la eritropoyesis ha servido para entender la regulación de los genes en los mamíferos.

Linus Pauling en 1948 (3) al formular la dimensión y los principios estructurales de las cadenas polipeptídicas. Braunitzer, demostró la secuencia de aminoácidos de la hemoglobina adulta, la que fue elaborada por el grupo de trabajadores en Munich en el Instituto Max Plank de bioquímica, desarrollando la estructura primaria de la hemoglobina; que corresponde a la secuencia de aminoácidos de una hemoglobina normal y además la cantidad de ellos, así para la cadena alfa 142 residuos de aminoácidos terminando en valina y leucina y la cadena beta contenía 146 residuos de aminoácidos y que la hemoglobina A tenía un peso molecular entre 66,000 y 68,000 (4)

En1951 Linus Pauling y col (5). Maruyama (6) informó sobre sus estudios estructurales de la hemoglobina, la que fue usada para derivar la estructura del "alfa hélix". Con el conocimiento anterior, se supo que la estructura de la hemoglobina humana, demostraba tres constituyente: globina, HEM y Fe.

El HEM está constituido por 4 anillos tetrapirrólicos, que son conjugadas con una molécula de hierro trivalente, cuatro moléculas de globinas, y protoporfirina, para formar la hemoglobina.

Pauling, demostró que las características químicas de la Hb resultan de la interacción magnética y eléctrica del Fe y del anillo de porfirina, que previene que el Fe forme posteriores compuestos, excepto con el O₂ y CO₂, estos compuestos forman uniones covalentes con el Fe y no cambian la carga del HEM ferroso. La síntesis de la hemoglobina es controlada por dos genes; la cadena alfa por el cromosoma 16 y la cadena beta por el cromosoma 11.

Sin embargo, recientemente se conoce que la síntesis de globina es controlada por el desarrollo, de un grupo de multigenes, para la cadena de globina α (alfa) en el cromosoma 16(5'- ζ - α 2- α 1-3') y la cadena Beta en el cromosoma 11(5'-8-g γ -a- β -3'), pero puede ser también alterada por mutaciones que involucran reguladores eritroides y reguladores transcripcionales generales. Figura 1.

En individuos normales, la síntesis de cadenas alfa y beta son balanceadas durante la diferenciación final eritroide, dando origen a las células eritroides el tamaño y contenido normal de hemoglobina.

La coordinada expresión de los genes, en cada grupo y en todos los estados de desarrollo, dependerá de la crítica regulación localizada en los genes.

La coordinada expresión, de los genes en cada cluster (grupo) en todos los estados de desarrollo

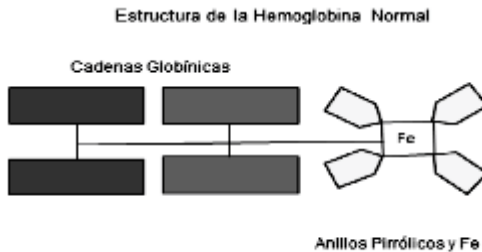


Figura nº 1

Estructura de las Hemoglobinas Normales en Relación Con las cadenas Globínicas

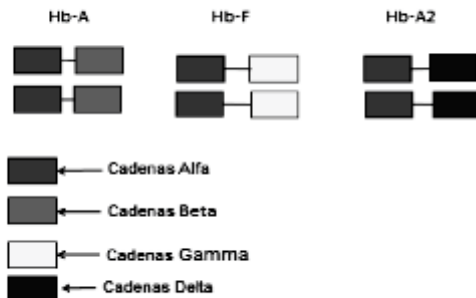


Figura nº 2

síntesis de las cadenas globínicas alfa y beta, es estrictamente balanceada durante la diferenciación eritroide, dando un crecimiento consistente de tamaño al eritrocito (VMG) y contenido de hemoglobina (CHMG) (7). La hemoglobina tiene varias formas de presentación que son las mencionadas a continuación:

Oxihemoglobina, es la hemoglobina cargada de O₂

Carboxihemoglobina es la combinación con CO, HbCO, señalando que el CO tiene una afinidad para el O₂, 200 veces mayor.

Miohemoglobina tiene sólo un grupo HEM, por molécula y un peso molecular de 18,000, encontrándose en los músculos.

Sulfohemoglobina es un miembro de la serie de Fe divalentes y contiene una doble unión del radical sulfuro.

Metahemoglobina es la oxidación de oxihemoglobina a metahemoglobina, por acción de la oxidación del ferricianuro de potasio con la hemoglobina, el Fe ++ es oxidado a Fe+++.

Talasemias

Introducción

Durante los pasados años, los estudios de la síntesis de la hemoglobina durante la eritropoyesis han servido como un excelente modelo, para comprender la genética de la hemoglobina.

Un gran número, de mutaciones ocurridas normalmente de los genes de la globina han permitido investigar el uso de este sistema, para establecer muchos de los principios generales del entendimiento de la genética molecular humana (1) Desde el punto de vista molecular (2), las talasemias responden a mutaciones en los genes de la globina, alterando el mecanismo de síntesis proteica. En consecuencia las alteraciones genéticas, de la síntesis de hemoglobina en sus cadenas globínicas, a través de un tipo de herencia autosómica dominante, corresponden a un grupo de alteraciones heterogéneas, con una variedad en cuanto se refiere a etnicidad y fenotipo, caracterizadas por un substrato patológico, que produce una disminución parcial o total de la síntesis de un tipo de globina, la que puede afectar a cualesquiera de las cadenas globínicas (alfa, beta ,delta), originando un desbalance en la producción de dichas cadenas y dentro de ellas, corresponde la mayor importancia a las cadenas, alfa, beta y delta/beta. En tal condición los sujetos pueden ser heterocigotos y homocigotos

Además, un mismo individuo, puede recibir genes para más de un tipo de talasemia o asociarse a una hemoglobinopatía estructural. Si bien es cierto que muchos años atrás, se pensaba que existía una correlación, entre las poblaciones afectadas que radicaban en las costas de los mares y fundamentalmente en el mar Mediterráneo,

Tal como fue descrita inicialmente, de allí la denominación de talasemia, que etimológicamente deriva del griego, que según algunos se refieren a las poblaciones afectadas, que radican junto al mar y según otros "mar en la sangre", más que anemia mediterránea. Sin embargo, el término es aceptado en forma universal para describir este tipo de patología.

Al inicio, se creía que era una enfermedad que se desarrollaba alrededor del Mediterráneo como se ha mencionado anteriormente, sin embargo, hoy debido a las migraciones que se han venido produciendo de las zonas endémicas a otras áreas geográficas, es posible encontrar una distribución a nivel mundial, con diversas localizaciones geográficas, generalmente relacionadas con la malaria, coexistiendo además con hemoglobinopatías estructurales.

La combinación de hemoglobinopatías; como beta-talasemia-E (beta-tal-E), (beta-tal-C) y (beta-tal-S), son comunes en el Sudoeste Asiático y parte del Mediterráneo. Además la HbE - Lepore (anormalidad beta) y Constant de Spring (anormalidad alfa), también se encuentra en las mismas zonas. Difiriendo además de la anormal estructura de la molécula de hemoglobina, existe una disminución de síntesis de cadena.

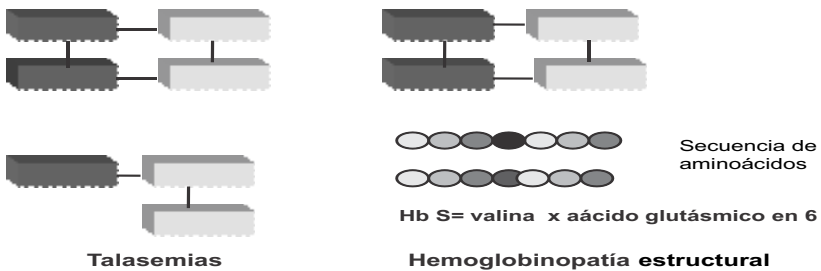
Diferencias entre talasemia y hemoglobinas estructurales

Como se puede apreciar en el esquema siguiente, la figura derecha de la izquierda corresponde a una talasemia en la que se puede notar una falta de globina, en cambio en la figura de la derecha que corresponde a una hemoglobinopatía estructural, las cadenas de globina están intactas, pero el problema radica en la disposición de los aminoácidos en la cadena globínicas, como se puede apreciar en la segunda hilera de aminoácidos, el color rojo de la secuencia de aminoácidos, ha cambiado con el color morado, reflejando un cambio en la posición del aminoácido, en este caso de valina por ácido glutámico, dando origen a una nueva hemoglobina anormal como la hemoglobina S.

Epidemiología de la Talasemia

Los grupos étnicos originarios de las regiones con malaria tienen una alta frecuencia de mutaciones de talasemia. Hay alrededor de 300 millones de portadores con problemas de hemoglobina en el mundo. Viviendo la mayoría en el Sudoeste Asiático. En el Sur de China, con una población de 350 millones de habitantes, el 5 %, son portadores de alfa-talasemia y el 4 %, de beta-talasemia (8).

Diferenciación entre talasemia y Hemoglobinopatias estructurales



En Tailandia la frecuencia de alfa-tal, alcanza el 25 % y la HbE, aproximadamente el 60 %. En muchas regiones de Tailandia, Laos y Camboya, la HbE-Constante de Spring, se encuentra entre 1% al 10 % de la población. La OMS, estima que en Tailandia existen cerca de 250,000 pacientes con talasemia sintomática (9). La HbH, HbH-Constante de Spring y talasemia homocigota, afecta al menos al 1 millón de personas alrededor del orbe, la HbE-beta-talasemia, puede ser la hemoglobinopatía más importante, debida a la alta frecuencia de los genes para HbE y beta-talasemia, Angostiniotis (9). En el pasado, la HbE-tal y la HbH, se encontraban raramente en Europa y Norteamérica, pero debido a los cambios demográficos, estos trastornos se ven ahora con más frecuencia en dichas regiones (10) (11).

En áreas donde la talasemia es prevalente, la frecuencia de los portadores de alfa-talasemia varía desde el 1 % a 90 %, igualmente la frecuencia de portadores para la beta-talasemia varía entre 1% a 70%. Pero es interesante anotar, que dentro de un mismo país ocurren considerables variaciones, por ejemplo en España la frecuencia se sitúa entre 1% y 30 % según la región, con predominio de la beta-talasemia (12). En el Oriente medio, Sudoeste Asiático y China la frecuencia varía entre 5% y 40 % de la población con predominio de alfa-tal y en el Mediterráneo entre 1 a 30 %, con predominio beta-tal (13).

La frecuencia del gen de alfa-tal, excede a los de beta-tal, la HbH sigue siendo un serio problema de salud en el Sudoeste Asiático (14). La patología molecular de alfa-talasemia, es caracterizada por deleciones (pérdida de material genético) de variable extensión del gen 16, originando diversos fenotipos con diferentes expresiones clínicas.

La síntesis de las cadenas globínicas alfa, está determinada, por la expresión de la agrupación de genes alfa (cluster alfa globina), situada en el brazo corto del cromosoma 16, el gen de la alfa globina posee dos sets de cadenas alfa (15). En la alfa-tal, existen mutaciones de los genes de la globina, que produce una disminución de la síntesis de la cadena globinica y además lleva una alteración estructural, tal es el caso de las hemoglobinopatías talasémicas, como la Hb-Constante-S de Spring (Hb-CS).

La Hb- Constante de Spring fue descrita por primera vez en Jamaica, en una familia de origen chino. Esta hemoglobina tiene una cadena alfa enlongada por 31 residuos de aminoácidos extras. En la Hb-CS, el grado de expresión en la producción de este gen de la cadena polipeptídica anormal, lo hace como un gen de alfa talasemia, en el C Terminal de la cadena alfa, asociándose con déficit de cadenas alfa,

La Hb Constante de Spring (Hb-CS), es la mutación más comúnmente asociada a mutación no delecional de la alfa-tal. En la enfermedad por HbH, la frecuencia del gen Hb-CS, se aproxima al 8 % en el Sudoeste de Asia. Su mensajero UNAM, es altamente inestable, produciendo menos del 1 % de la proteína total del gen normal, la enfermedad por HbH-CS, tiene una significativa eritropoyesis inefectiva y apoptosis eritroide mayor que en la enfermedad por HbE, siendo el resultado de la sustitución del ácido glutámico en posición 26 por lisina en la cadena Beta.

En la alfa-tal, las deleciones se producen a nivel del gen 3kb (-alfa /3.7) y en 4.2 kb.(-alfa/4.2) que causan la pérdida de las cadenas (alfa 1) o (alfa2) respectivamente. La primera es más frecuente en la zona mediterránea y en la población americana de raza negra, la segunda más característica del sudoeste asiático.

La patología molecular de la alfa-tal, obedece en la mayoría de los casos a deleciones (pérdida de material genético) de diversa longitud, que eliminan desde un solo gen de alfa-globina (alfa+/tal), hasta todos los genes alfa globina (alfa⁰/tal) de un mismo cromosoma..

La severidad clínica es influenciada por la deleción (pérdida) o la no deleción del gen alfa del cromosoma 16, la deleción es responsable para el 75 % de las mutaciones de la HbH, estas deleciones causan una forma ligera de enfermedad. El 25% restante de pacientes con Hb-H, tiene dos deleciones más un punto de mutación o inserción en el gen alfa-globina.

La HbH CS no delecional es la más común mutación de alfa-talasemia asociada con HbH y suelen acompañarse de disminución más intensas de la síntesis de las cadenas alfa, por lo tanto la enfermedad es a menudo más severa y requiere de transfusiones (16). Sin embargo, en ambos grupos hay una marcada variabilidad fenotípica.

Cuando se afecta un gen, se tiene la (alfa+/tal), cuando se afecta a dos genes se presenta la (alfa⁰/tal), cuando son tres los genes afectados se tiene la HbH y cuando son los cuatro la Hb-Bart.

La alfa-talasemia difiere de la beta-tal, en que hay dos sets de genes de alfa-globina, por eso el grado de anormalidad variará en razón de si son: 1, 2, 3 o 4 genes afectados. La cadena alfa-globina juega un rol muy importante en la seguridad y estabilidad de la molécula de hemoglobina. Los tetrámeros sin cadena alfa tienden a ser muy inestables y más lábiles para convertirse a metahemoglobina. Debido a la inestabilidad de la Hb, se presentan los cuerpos de inclusión que corresponden a hemoglobina desnaturalizada.

En la alfa-tal se deprime la producción de HbA (alfa2-beta2), de HbF (alfa2-gamma2) y HbA2 (alfa2-delta 2), resultando en la aparición de Hb H (B3) y Hb Bart (B4).

Los pacientes homocigotos-alfa-talasemia son producidos por la deleción de los cuatro genes de la cadena alfa. La alfa-tal (B4), es la forma más severa, responsable de la muerte fetal conocida como Hydrops Fetalis. Debido a que existe un retardo en la formación de cadenas beta hasta después del nacimiento, las cadenas alfa son requeridas in útero, para la formación de Hb fetal, cuando la producción de cadenas alfa está ausente debido a la deleción de los cuatro genes alfa, hay una falla en la producción de HbA y en consecuencia el transporte de oxígeno decrece en tal forma, que lleva a la muerte fetal (17).

El mecanismo molecular, de este tipo de talasemias beta, obedece a transcripciones o niveles post-transcripcional, traslocaciones mutaciones puntuales, o deleciones muy pequeñas del locus del cromosoma 11 y son extremadamente heterogéneas; que dan origen a reducción de cadenas beta, desde un déficit mínimo a una ausencia total de estas cadenas, siendo cadenas muy inestables que están sujetas a la destrucción en la circulación, particularmente por drogas oxidantes. Pero la formación de cadenas alfa continúa, acumulándose en los precursores eritroides, estas cadenas alfa no son capaces de formar tetrámeros, precipitando en los precursores eritroides formando cuerpos de inclusión.

La anemia en la talasemia beta, resulta de la combinación de una eritropoyesis inefectiva, hemólisis periférica y de una reducción de la síntesis de hemoglobina (18). El tiempo de inicio y la severidad de la anemia puede ser usado para predecir el fenotipo de larga vida. Anemia severa que comienza a los 6 a 12 meses, sugiere una talasemia-mayor.

Existen dos formas moleculares de beta-tal (B+/tal) en la que existe una cantidad de cadenas beta-globínicas y la (B°/tal), en la cual no se detectan cadenas beta-globínicas.

Los mecanismos moleculares de la beta- talasemia, ocasionados por las mutaciones puntuales o deleciones que alteran el ARNm, que pueden: ser explicadas por 1) Defecto de transcripción, 2) defectos de maduración y 3) deleciones, que producen un defecto cualitativo o cuantitativo del ARNm, que altera la síntesis de las cadenas beta-globina.

En la beta-talasemia, las cadenas alfa-globina, permanecen normales, por lo que resulta en acumulación de estas cadenas, como se ha señalado anteriormente, las cadenas libres de alfa-globina, no son capaces de formar tetrámeros y por ello precipitan en los precursores eritroides en la MO, formando cuerpos de inclusión. Estas inclusiones de cadenas alfa, pueden ser demostradas por el microscopio de luz o microscopio electrónico, en los precursores de la MO, como también en la sangre periférica después de la esplenectomía.

Los homocigotos y heterocigotos compuestos para estos alelos (una de las versiones alternativas), de un gen presente, en una población tienen fenotipos que varían de asintomáticos a severos dependientes de transfusiones.

En áreas donde la talasemia es prevalente la frecuencia de los portadores de la alfa-talasemia varía; por ejemplo en el sur de España es de 1% y en las poblaciones tribales de la India el 90%.

Similarmente la frecuencia de portadores de beta-talasemia varía de 1% en el norte de Italia y 50% a 70% en el Sudoeste de Asia.

La historia natural de estas enfermedades hematológicas son altamente variables, porque aún el fenotipo para pacientes con similares mutaciones, pueden ir desde asintomáticos a ser dependientes de transfusiones de sangre a lo largo de su vida.

En nuestro país los casos de talasemias son esporádicos, pero hay que tener en cuenta que no hay un diagnóstico adecuado, por una falta de investigación que nos pueda permitir encontrar una frecuencia determinada.

Los portadores de alfa y beta talasemia son clínicamente normales pero la asociación de un cuadro de anemia microcítica hipocrómica, requiere de un correcto diagnóstico para diferenciarlas de otros cuadros similares hematológicos.

Las alfa-talasemias, corresponden a un grupo de anemias hemolíticas causadas por disminución de las cadenas globínicas alfa, constituyendo uno de los más comunes desórdenes genéticos afectando al 5% de la población mundial. La severidad de alfa-talasemia es variable, desde casos asintomáticos, con uno de los cuatro genes de la globina alfa disfuncional a casos severos con la deleción, de los cuatro genes de la globina alfa, resultando en la hemoglobina Bart o hydrops fetalis, que es una enfermedad fatal en el útero (19).Figura N°1

Alfa-talasemia es particularmente común en China y el sudoeste de Asia, con cerca del 40% de portadores en la población, una de la más frecuente, mutación de la alfa-talasemia es la deleción –SEA, la homocigoidad para esta deleción es la causa más frecuente de Hydrops fetalis (20). Otro tipo de mutación es (--FH,--THAI), la que se encuentra en el 5% de los pobladores de las Filipinas además son portadores de la mutación –SEA o FIL, estos embriones pueden terminar tempranamente la gestación.

El hydropis fetalis, es más común en el sudoeste de Asia, pero puede ser encontrada en muchos grupos étnicos, por ejemplo en el Mediterráneo es común la mutación Alfa-0-talasemia, particularmente en Grecia y en Chipre.

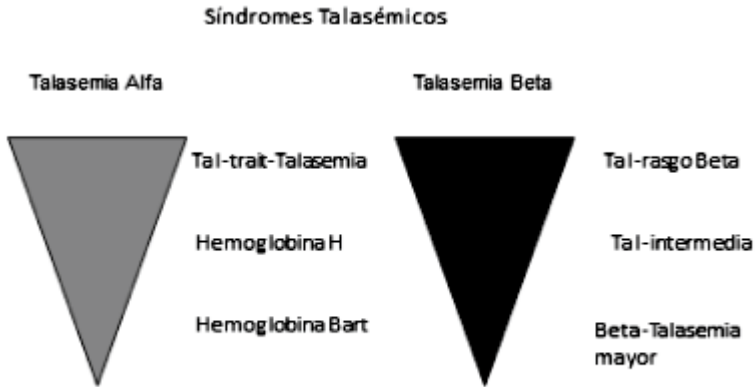


Figura n°1

Síndromes alfa-talasémicos. Formas clínicas de la Alfa-talasemia

1. Rasgo Silente o Trait
2. Enfermedad por hemoglobina H
3. Hydropis fetalis (Hemoglobina Barts)

	Nº de genes funcionales	Hb-Bart %	Hb-H %	CHbMpg	Alfa/Beta
Rasgo silente	3	0 a 2	80%	26	0.8
Hb- H	1	2 a 40	5 a 40	19	0.3
Hidropis fetalis	0	80	Presente	115	0.0

En el cuadro precedente, se muestran las características de los síndromes talasemicos alfa, observando que existen tres tipos primordiales de esta talasemia, que están en función del número de genes afectados y correspondiendo ellos a su presentación clínica.

Por lo tanto las manifestaciones clínicas de las talasemias, como se ha mencionado anteriormente, variarán de acuerdo al fenotipo para las diversas talasemias, la que está en relación con el déficit de producción de cadenas de las diversas globinas.

En cuanto se refiere a las talasemias alfa, se pueden considerar tres formas clínicas, en relación al fenotipo.

Rasgo silente/alfa

El rasgo talasémico tiene tres genes funcionales, con dos formas clínicas, (alfa/alfa, alfa) y (alfa⁰/talasemia). La primera de ellas con dos genotipos (alfa/alfa-alfa) y la (alfa/alfa/no delecionada), dando estas como expresividad clínica el “Rasgo Silente”, es decir sin manifestaciones clínicas, los recién nacidos pueden presentar Hb-Bart al nacimiento, con niveles que varían hasta el 2%, pero que en el transcurso de la edad desaparece.

La segunda la (alfa⁰-talasemia), tiene tres genotipos (- /alfa alfa), (- /alfa/ - alfa) y (- /alfa/alfa alfa nd), estas corresponde a lo que en clínica se conoce como **Talasemia menor**, tiene dos genes alfa funcionales y se caracteriza por una moderada anemia microcítica hipocrómica, disminución del VMG y la HCM, pudiendo encontrarse entre los recién nacidos Hb-Bart entre 2 % y 8% y HbH. Algunos individuos dobles heterocigotos u homocigotos, para determinadas formas de talasemia no delecional (nd), presentan un déficit más intenso de cadenas alfa globina, por lo que su expresividad clínica es mayor y puede mostrar un fenotipo de hemoglobinopatía H. Este es el caso de pacientes homocigotos para determinadas mutaciones que afectan el gen alfa2 de la globina, como el caso de la Hb-Constan-Spring (alfaCS alfa/alfaCS-alfa). La mutación puntual, genera un déficit de cadenas alfa-globina, mucho mayor que si los genes estuvieran delecionados.

Hemoglobina H

La enfermedad por Hemoglobina-H es la forma más común de talasemia intermedia, correspondiendo a la forma más severa no fatal de alfa.talasemia, causada por un defecto molecular en la expresión disminuida del gen alfa-globina. Tiene sólo 1 gen alfa funcional, presentando cuatro genotipos: (- /- / alfa), (- /- /alfa alfa-nd)(- /- /alfaCS alfa) y (alfa alfa nd/alfa alfa nd).

Conocidas también como **Talasemia intermedia**, descrita en una familia de origen chino, posteriormente se ha demostrado que es frecuente en la región mediterránea y en el sudoeste asiático.

El déficit de cadenas alfa es tan acentuado, que se genera un tetrámero beta (B4), que es el que da lugar a la aparición de la HbH entre 5% a 40% y coexiste hemoglobina Bart de 10% a 40 % en los recién nacidos y hemoglobina Constant-Spring. El diagnóstico de la HbH, puede ser difícil porque la HbH y la Hb-Bart, aparecen en la electroforesis como de migración rápida, pero los hematíes puestos frente al azul de cresil presentan los cuerpos de Heinz.

Puede ser una enfermedad discreta, pero recientes estudios sugieren que su curso clínico es más severo que lo reconocido previamente El diagnóstico de la HbH delecional es a menudo hecha después de complicaciones como coleditiasis o exacerbación de la anemia producida por procesos infecciosos (21). La mayoría de los pacientes tienen de moderada a severa esplenomegalia y el 50% requieren de esplenectomía. La esplenectomía usualmente mejora el nivel de hemoglobina pero puede ser asociada con un alto grado de trombosis portal (22).

La HbH es inestable, por lo que forma precipitados intracelulares, que pueden resultar en muerte temprana de las células, es decir la anemia es por hemólisis más que eritropoyesis inefectiva, siendo la principal causa de anemia en la enfermedad por HbH. Clínicamente, los pacientes presentan anemia que varía de moderada a severa, con manifestaciones de microcitosis e hipocromía.

El diagnóstico de Hemoglobina-H deleción, es a menudo hecha solo después de las complicaciones, tales como la colelitiasis, exacerbación de la anemia inducida por infección o hallazgo de esplenomegalia y retardo del crecimiento. Probablemente, la esplenomegalia es la complicación más frecuente, pueden presentarse también úlceras en miembros inferiores y deficiencia de ácido fólico.

El tiempo de inicio y la severidad de la anemia puede ser usada para predecir el fenotipo de larga vida. Anemia severa que comienza a los 6 a 12 meses sugiere una talasemia de tipo mayor.

La esplenectomía fue rutinariamente ejecutada en el pasado para incrementar los niveles de hemoglobina, pero a menudo tiene menos éxito que el esperado, pero se incrementa el riesgo de trombosis.

En una reciente revisión se presentan evidencias del incremento del riesgo de trombosis en pacientes con beta-tal-intermedia, beta-tal mayor, síndromes alfa-tal y HbE/beta-tal (23) (24).

La media de hemoglobina, de la HbH con deleción, varía con un promedio de 9.5 g %. De 29% a 50 % de pacientes con deleción por HbH requieren terapia trasfusional, pero necesidad de transfusiones crónicas no es común. Se ha descrito también formas adquiridas de Hb-H asociadas a síndromes mielodisplásicos (25). (26).

Alfa talasemia homocigota o Hidropesía fetal

Aparentemente la incidencia de hydropis fetalis se ha incrementado, pero los avances en el cuidado perinatal ha favorecido la sobrevida de recién nacidos homocigotes talasémicos.

La deleción de los cuatro genes alfa resulta en la hemoglobina Barts o hydropis fetalis, una enfermedad fatal en el útero. En adición a la ausencia de los cuatro genes, resultan otras varias mutaciones combinadas en el fenotipo de hydropis fetalis. El problema de la hidropis fetalis es su incremento en el mundo y en Norte América, cuando no existe una adecuada comunicación prenatal.

El diagnóstico, manejo y pronóstico de la hydropis fetalis está cambiando en el diagnóstico prenatal, intervención intrauterina y terapia post natal lo que ha resultado en una larga sobrevida de niños que tenían invariablemente una enfermedad fatal (27).

La hemoglobina Barts, tiene un solo genotipo (-/-/-/), como se ha mencionado anteriormente, es común en sudoeste de Asia, con un 40% de poblaciones portadoras pudiendo presentar mutaciones en la deleción (-SEA),(--FIH,--THAI) en relación con su origen étnico. Esta deleción de los 4 genes de la globina alfa, llevan a la formación de niveles elevados de Hb-Bart en el útero. La Hb-Bart, tiene una alta afinidad por el O₂ y por esta razón falta O₂ en los tejidos fetales. La severa hipoxemia resulta en falla cardíaca, ascitis masiva y muerte

intrauterina. La Hb-Bart, corresponde casi al 80 % del total, pero se encuentran trazas de Hb-H y Hb-Portland. Siendo característica la hepato-esplenomegalia, cerca del 17% presentan alguna malformación congénita asociada con alfa-tal homocigota, incluyen: hipospadias, otros defectos genito urinarios, malformaciones de miembros inferiores. Los infantes que sobreviven al parto sin intervención prenatal, son generalmente hidróticos y comúnmente tienen daño neurológico (28). Las transfusiones intrauterinas, seguidas al diagnóstico temprano, de la condición alfa homocigota, puede resultar en infantes nacidos no hidróticos, no todos tienen anomalías neurológicas significativas. Los infantes afectados que sobreviven a la gestación y al período neonatal, subsecuentemente requieren transfusiones crónicas y pueden ser candidatos apropiados para el trasplante de stem-cell.

Ocasionalmente, los infantes con alfa-tal-homocigota pueden nacer sin hidropesía aún en ausencia de transfusiones intrauterinas. Niveles incrementados de Hb-Portland, o un normal funcionamiento de la Hb embrionaria, que pueden ser las responsable para un mejor curso clínico.

El diagnóstico prenatal, los cuidados y accesos a nuevas terapias, que incluyen terapias trasfusionales, trasplante de stem-cell, agentes que mejoren la hemoglobina fetal y medidas para evitar la acumulación de hierro, favorecen el tratamiento de estos pacientes.

La esplenectomía fue rutinariamente ejecutada en el pasado, para incrementar los niveles de hemoglobina, pero a menudo tiene menos éxito que el esperado, incrementándose el riesgo de trombosis (29). Es necesario señalar las complicaciones maternas que pueden ocurrir durante el embarazo, si es que no reciben un cuidado adecuado, el grado de mortalidad puede aproximarse al 50% (30)(31) en suma, la talasemia alfa-homocigota es compleja y usualmente fatal.

Clasificación de los síndromes beta-talasémicos

- 1.-Rasgo betalasémico
- 2.-Beta talasemia intermedia
- 3.-Beta talasemia mayor

La beta-talasemia,

Se presenta cuando existe una disminución cuantitativa de la cadena de esta globina, pero ella es estructuralmente normal. La expresividad clínica al igual que la alfa-talasemia, va a depender de la intensidad del déficit de cadenas beta, y también con la condición de homocigoto o heterocigoto (32).

La beta-talasemia es causada por más de 200 puntos de mutación y su expresión clínica es heterogénea, por el variado impacto genético en la síntesis de las cadenas beta, la disparidad entre el genotipo y fenotipo es particularmente marcado en la talasemia intermedia. Puede afectar múltiples órganos asociándose con considerable morbilidad y mortalidad.

Rasgo beta-talasémico (trait)

La mutación de un gen de la beta-globina lleva al rasgo talasémico. La funcionalidad de los alelos de la beta-talasemia, pueden ser clasificados como B° o B+, reflejando el resultado del fenotipo.

Tiene cuatro genotipos, Beta silente/beta, (B+ o B°/B)(delta B)°/B y (delta B) Lepore/B).

La forma silente (Beta-silente/beta), no tiene expresividad clínica, no manifiesta ni disminución del VMG ni alteración de las hemoglobinas normales, el diagnóstico suele ser hecho por la relación familiar con pacientes talasémicos intermedios o trait, o con talasemia-menor. El único procedimiento para establecer el diagnóstico es el estudio de la síntesis de cadenas de globina. Los tres genotipos restantes corresponden a la **talasemia menor**, en los que la Hb puede ser normal o disminuida, VMG disminuido, HbA2 de 2% a 7%, HbF de 1% a 20% y la HbA normal o de 70% a 90%. Y otras hemoglobinas como la Lepore entre 5% y 15% en el cuarto genotipo.

Talasemia intermedia

La talasemia intermedia puede resultar de la herencia de uno o dos alelos de beta-talasemia. En el 60% a 90% de casos, los pacientes han heredado dos alelos de be-talasemia. Tiene 5 genotipos, (B+/B+) (B°/B) (B+/DB)° (B°/(DB)°) y (B° o B°/(DB) Lepore).

Su expresión clínica se manifiesta por una hemoglobina ligeramente disminuida, microcitosis, hipocromía. En el laboratorio se encuentran alteraciones electrofóreticas de la hemoglobina, así puede hallarse incremento moderado de Hb-A2, entre 2% y 8%, en otros incremento de Hb-F, entre 2 y 80%, HbA entre 5% y 90% y en el genotipo de (B+ o B°/(DB)Lepore), Hb-Lepore entre 2% y 5%.

Clínicamente todos estos casos, tienen anemia microcítica de moderada a intensa, pero usualmente no requieren transfusiones, está asociada a esplenomegalia y alteraciones óseas moderadas, pudiéndose observar litiasis y hemosiderosis.

En el laboratorio se encuentra anemia microcítica hipocrómica, eritrocitos en diana. La MO muestra diseritropoyesis, con precipitados intraeritroblásticos, como consecuencia de la desnaturalización de las cadenas alfa.

Talasemia mayor o Enfermedad de Cooley

La forma más representativa de la enfermedad es el estado homocigoto (B°/B°), pero tiene cuatro fenotipos (B+/B+)(forma mediterránea), (B+/B°), (B°/B°) y (DB) Lepore/(DB) Lepore.

La mutación de dos genes beta-globina llevan a una severa talasemia y endocrinopatías. Esta enfermedad, por corresponder a una forma grave, se inicia desde muy temprana edad, generalmente a los 6 meses después del nacimiento. Clínicamente la esplenomegalia y hepato-esplenomegalia son un dato característico, puede ser masiva, conforme avanza la edad, pudiendo aparecer leucopenia, plaquetopenia e instalarse complicaciones infecciosas o hemorrágicas.

Características de los síndromes betatalasémicos

	Hb	VM C	HbA2 %	Hb-F	Hb-A	Otras hemoglobinas
Rasgo Talasémico	N No D	N D	N 3 a 7	N 5 a 20	N 70 a 90%	No Hb-Lepore 5 a 15%
Talasemia intermedia	D.D	D	5 a 8%	40 a 80%	5 a 10%	Hb-Lepore 2 a 5%
Talasemia Mayor	D.D. D	D.D	3 a 9%	20 a 90%	20 a 30%	Hb-Lepore 8 a 30%

La hemólisis de estos casos es muy intensa, tanto que al producir un incremento masivo de la hematopoyesis, que se desarrolla dentro de los espacios óseos, produce alteraciones que deforman los huesos, como el clásico ensanchamiento del diploe, con la aparición entre ambas tablas de imágenes verticales, que en la radiografía da el característico “cráneo en cepillo”. O también deformación de los huesos de la cara, dando rasgos faciales mongoloides o de cráneo con torricefalia o braquicefalia. La expansión de los huesos largos puede adelgazar la capa cortical, siendo posible la aparición de fracturas patológicas.

Hay además, retraso del desarrollo corporal que se atribuye a la hipoxia crónica, que produce la anemia intensa y endocrinopatías, particularmente hipogonadismo, también es posible observar otras alteraciones endocrinológicas como diabetes mellitus, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo, todos estos son hallazgos comunes de la talasemia, y estas manifestaciones son el resultado de la anemia crónica y la sobre carga de hierro.

La sobre carga de hierro trae como consecuencia depósito en órganos vitales como el corazón e hígado, lo que produce cardiomegalia, hepatomegalia, además en este órgano puede aparecer la eritropoyesis extramedular.

En el laboratorio, el diagnóstico se hace por: datos clínicos, la anemia severa microcítica hipocrómica, médula ósea con hiperplasia eritroide, pudiendo invertirse la relación mielo/eritroide hasta en 10 veces, además de la eritropoyesis ineficaz. En la electroforesis en los cuatro genotipos hay un incremento marcado de la HbF, que varía del 60% al 94 %, solo en el caso del gen Lepore, se encuentra Hb-Lepore hasta un 30 %.

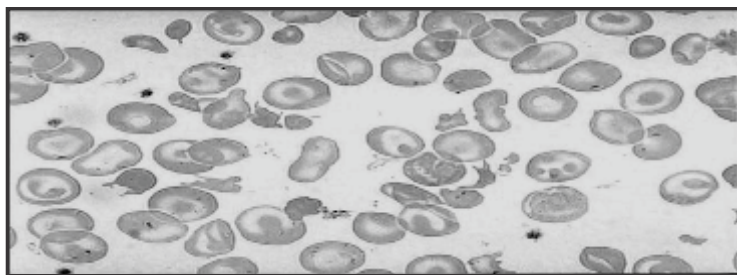


Lámina de una talasemia S/C (hematíes en diana y drepanocitos)

Delta-beta-talasemia

También al igual que las otras talasemias, su evolución clínica dependerá si se trata de la condición de homocigoto o heterocigoto, el estado heterocigoto es similar a la beta-talasemia menor, con hemoglobina A2 normal o disminuída, asintomático, pudiendo presentar microcitosis con aumento de HbF. El homocigoto presenta las características de una talasemia intermedia, con microcitosis y casi el 100% de HbF.

La delta/beta-tal, puede ser (delta/beta)+ o (delta/beta)^o, en relación al grado de síntesis de las cadenas correspondientes. En el tipo (delta/beta)+ se encuentra la Hb-Lepore., en la que existe un entrecruzamiento no homólogo con intercambio de material genético, por lo que existen varios tipos, como la Hb-Lepore (Boston, Baltimore y Hollandia), también llamada Washington alfa2 (delta/beta)2. En España, la forma predominante es la (delta/beta)^o - talasemia (33).

Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

Esta es una condición en la cual la HbF, que normalmente corresponde al 2%, en el caso de persistencia de la Hb fetal, los adultos continuán manteniendo niveles elevados de esta hemoglobina, pero no presentan anemia y ninguna anomalía de los hematíes. Es una condición en la cual la producción de Hb F del feto persiste en el adulto, porque el cambio de las cadenas beta y delta, nunca toma lugar, es decir el gen que controla el cambio de producción de cadenas gamma a beta y delta no se realiza, cuando este cambio falla se produce la persistencia de la Hb fetal.

Hemoglobinopatías talasémicas

En estas variantes, además de un trastorno en la síntesis de cadenas, tienen asociado un problema estructural de la hemoglobina, lo que da origen a variantes, correspondientes a los defectos de hemoglobina estructurales asociadas a genes talasémicos. Entre ellas las más frecuentes son la HbE y la Hb-Lepore y Hb-Constant de Spring.

Por ejemplo la HbH-Constant de Spring y alfa talasemia, afecta al menos a 1 millón de personas alrededor del mundo (34).

La HbE, resulta de la sustitución del ácido glutámico en posición 26 por lisina en la cadena beta.

La Hb-lepore es un gen híbrido (delta/beta), por un entrecruzamiento no homólogo. La Hb-Constant de Spring, corresponde a un alargamiento en el codón terminal, por 31 residuos de aminoácidos extras.

Tratamiento

El tratamiento de las talasemias sintomáticas es solo paliativo a base de transfusiones; manteniendo un nivel de hemoglobina adecuado, pero acompañadas de agentes quelantes del hierro, para impedir que la sobrecarga de Fe comprometa órganos vitales por eso hay que considerar dos posibilidades: a) cuando la Hb desciende a 7 u 8g/dl y b) mantener un nivel de 12g/dl, esta última estrategia permite al paciente una mejor calidad de vida, pero produce un mayor depósito de Fe. En algunos casos la esplenectomía puede ser empleada, sin olvidar las complicaciones que derivan de ella.

Los pacientes que tienen moderada a severa esplenomegalia el 50 % de ellos, pueden requerir de esplenectomía, la que resulta en mejora del nivel de Hb, pero se asocia en algunos casos con un alto grado de trombosis portal (35).

El tratamiento convencional para los pacientes sintomáticos portadores de talasemia es la terapia trasfusional, acompañada de una adecuada terapia quelante con dexferroxiamina (DFO) u otros agentes quelantes. Se usan además otras drogas como la hidroxiúrea, la eritropoyetina, fenil butirato de sodio, que incluyen elevación de la hemoglobina fetal.

La administración de este tipo de terapia demuestra una marcada mejoría en el pronóstico de la enfermedad, previniendo la acumulación de hierro y por lo tanto el daño de los órganos, como consecuencia, hay una disminución de la morbilidad y mortalidad.

Sin embargo, por varias razones la quelación con DFO puede ser inadecuada porque a lo largo del mundo se ha estimado que el DFO, se prescribe solo en 25,000 de 72,000 pacientes con talasemia mayor, que son regularmente transfundidos (36).

Los pacientes no completan el tratamiento prescrito, porque los requerimientos diarios de administración subcutánea o intravenosa, producen efectos secundarios de variable severidad, que pueden resultar en la suspensión del tratamiento. La falta de cooperación con el tratamiento, que demanda el uso a largo término con DFO, puede resultar mortal por sobrecarga de hierro.

Quelantes de hierro

Las características generales de los quelantes del hierro son: el Fe tiene 6 sitios de coordinación electromecánicas, que están íntimamente unidos a la habilidad de los iones hierro, para catalizar las reacciones REDOX (oxireducción) y permitir un eficiente transporte y excreción del óxígeno, evitando la distribución del hierro.

Los quelantes reducen el nivel del hierro tisular, previniendo la excesiva acumulación y neutralizando la toxicidad en los pools de hierro.

De acuerdo a los puntos de coordinación, los ligantes del hierro son denominados: hexadentado, tridentado y bidentado. La denticidad está directamente relacionada, al peso molecular, en consecuencia el hexadentado tiene un alto peso molecular, sin embargo, la difusión a través de las membranas biológicas . sin embargo, la absorción por el tracto gastrointestinal y la penetración celular son gobernados no solo por el tamaño molecular, si no también por la liofilicidad y la carga neta molecular.

La rápida conversión a metabolitos del glucoronidato limita la eficacia de muchos queladores del hierro. La mayoría del DFO y diferiprone (DFP), son rápidamente metabolizados en glucoronido activo, resultando en que la eficiencia quelante sea más baja que el del 10 %.

Si bien es cierto el hierro es esencial para muchas funciones metabólicas importantes, como transporte y utilización del O₂, síntesis del DNA, transporte de electrones etc, sin embargo tiene efecto tóxico cuando se acumula.

El efecto quelante puede interferir con la homeostasis del Fe ya sea en la absorción, distribución y utilización del hierro, interfiriendo con las enzimas dependientes del Fe como

ribonucleótido-reductasa, lipooxigenasa o remover otros metales como el Zn o Calcio de sus pools metabólicos.

Existen nuevos quelantes como el Diferiprone (DFP), usado oralmente pero con efectos secundarios, como agranulocitosis, síntomas gastrointestinales, náuseas y vómitos, artralgias, deficiencia de Zn.

Estudios retrospectivos en pacientes tratados con DFP, han mostrado mejoría significativa en la imagen de la resonancia magnética cardíaca, con mejora de la función (37). Otro quelante, aislado del "streptomyces antibioticus" y luego producido por síntesis, es un tridentado, usado oralmente, potente quelador de Fe⁺⁺⁺, estudiado en ratas, aparentemente sin efectos tóxicos, pero la administración prolongada muestra severos cambios degenerativos en el túbulo proximal.

Otro quelante es el Hidroxibencil-etilendiamino-acido acético (HBED), de administración oral, con alta afinidad y selectividad, por Fe⁺⁺⁺, existe otra forma que es el Na-HBED, que puede ser útil para el tratamiento de la intoxicación aguda o del depósito crónico del hierro, aunque requiere la administración parenteral (38)

Otro es el Piridoxal Isonicotinol hidrazona (PIH), es un quelador tridentado con selectividad para el hierro, comparado con el DFO, se pueden encontrar potenciales ventajas, en la terapia combinada de quelantes, con diferentes accesos a diferentes pools de Fe, pudiendo incrementar la eficacia de los mismos, disminuyendo la toxicidad y mejorando la calidad de vida.

Problemas de hemoglobinas estructurales

Introducción

En el caso de las hemoglobinas estructurales, el problema no radica en la disminución de las cadenas globinicas, sino que en ellas ya sea α o β , en un determinado nivel de un polímero, un aminoácido cambia de posición por otro aminoácido, produciéndose así un tipo diferente de hemoglobina, con otras características diferentes de la hemoglobina normal. Las hemoglobinas normales son la Hb-A, Hb-F y Hb-A2.

Las anomalías estructurales de la hemoglobina pueden llevar a manifestaciones clínicas secundarias como: alteración de la función, en relación con la afinidad por el oxígeno, estado electrónico del hierro del HEM o en la estabilidad de la molécula de hemoglobina.

Hasta el 2002, se han descrito 854 mutaciones de la hemoglobina catalogadas como sigue: 214 involucradas con el gen alfa1, 254 con el gen alfa2, 650 con el gen Beta, 56 con el gen Delta y 44 alfa-gama, de ellas 83 poseen elevada afinidad para el oxígeno y son estables, 66 tienen baja afinidad para el oxígeno y son estables y 125 son inestables.

Los desórdenes de la hemoglobina pueden ser clasificadas de acuerdo al mecanismo genético involucrado, las anomalías funcionales que engendran o el síndrome clínico a los cuales están asociados. Tabla n° 1.

I.- Clasificación de las hemoglobinopatías estructurales no sickle

Anormalidades funcionales

Hemoglobinas con elevada afinidad por O₂

Hemoglobinas con baja afinidad O₂

Hemoglobinas heme-férricas

Hemoglobinas inestables

Cuerposde Heinz

Síndrome clínico

Eritrocitosis

Cianosis

Seudocianosis

Anemia-hemolítica-

Los defectos estructurales resultan de mutaciones en la conformación de las cadenas alfa o beta, la cual llevan a cambios en la afinidad por el oxígeno.

Hemoglobinas con elevada afinidad por el O₂

Fueron descritas por Charache en 1966, estas hemoglobinas anormales se caracterizan, porque se producen cambios de posición de los aminoácidos y fue denominada Hemoglobina Chesapeake, cuya modificación consiste en la cadena α 92 (Arg x Ser), estos pacientes presentan eritrocitosis ligera, cuya Y representa el 20% dekl hemolisado en la electroforesis. Otro ejemplo es la Hemoglobina Sawara con cambio en cadena α 6 Asp x Ala.

La mutación, que genera elevada afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, puede ser consecuencia de una sustitución puntual o de doble sustitución, deleciones, adiciones, mutaciones y fusión de genes. La eritrocitosis corresponde a una respuesta fisiológica, compensatoria con un nivel incrementado de hemoglobina, debido a la elevada afinidad por el oxígeno.

La mutación que genera alta afinidad por el O₂, como se ha señalado puede deberse a un simple punto de mutación o a un doble punto de sustitución, que implica: deleción, adición y fusión de genes.

También hay anomalías de las cadenas Beta, que produce una Hb con incremento de la afinidad por el O₂, como la hemoglobina Howick que tiene cambio en β 37(3) de Trp x Gly, mientras la hemoglobina Rothschild (Try x Gly), tiene baja afinidad por el O₂.

Existen alteraciones de las cadenas α 1 β 1 como la Hb San Diego (Val x Met), con moderada afinidad para el O₂, con normal efecto Bohr y clínicamente con moderada eritrocitosis, los pacientes portadores des estas anomalías no presentan incremento de leucocitos, plaquetas o esplenomegalia.

La mayoría de pacientes con hemoglobinas con alta afinidad por el O₂, y eritrocitosis, tienen un curso benigno y no aparecen complicaciones.

Es importante señalar, lo que se ha reportado sobre la adaptación a la hipoxia en las altas altitudes en diferentes grupos étnicos, como entre los Sherpas de Nepal y los Quechuas del Perú, así los Sherpas tienen un bajo Hto y no padecen enfermedad crónica, en cambio los Quechuas, poseen un alto Hto y pueden desarrollan enfermedad crónica.

Hemoglobinas con baja afinidad por el oxígeno

Los portadores de hemoglobinas con baja afinidad por el oxígeno son caracterizados por el color grisáceo de la piel y otros tejidos en relación con la cianosis. La cianosis puede estar presente desde el nacimiento, por las anomalías de las cadenas alfa, al final del primer año, en los mutantes de cadenas beta. Esta última forma de presentación se produce como resultado de la formación de estas cadenas; a partir del segundo trimestre de la vida fetal, mientras las cadenas beta comienzan a sintetizarse en el período perinatal y crecen significativamente después del sexto mes de edad, esta condición cianótica debe ser distinguida de otras causas de cianosis y como la Hemoglobina M que produce Pseudocianosis.

Dentro de estas hemoglobinas con baja afinidad por el O₂, se puede citar algunas de ellas como; Hb Kansas β 102 (G4) Asn x Thr, Hb Denver β41 (C/) Phe x Ser, J Cairo β65 (E/) Lys xGlu.

El diagnóstico de las hemoglobinas con baja afinidad por el O₂ debe de ser considerada en pacientes con cianosis, fundamentalmente cuando la cianosis no responda al diagnóstico de causa cardiopulmonar.

Hemoglobinas Férricas.

Hemoglobinas M: Pseudocianosis

Los clínicos alemanes Hortein y Weber describieron una familia con cianosis congénita, que la catalogaron como debida a hematies anormales. Pauling y col, descubrió la HS. Estos autores determinaron, que se trataba de un defecto autosómico dominante, por un pigmento anormal similar a la metahemoglobina demostrando que el defecto genético reside en la globina y no en el núcleo HEM.

Se han caracterizado los cinco tipos diferentes de hemoglobina M.

Porque cada mutación de las cadenas de globina alfa o beta, crean el microambiente anormal para el hierro del HEM. La Hemoglobina M Boston (alfa58)(E7) His xTyr, la Hemoglobina Milwaukee-1 (beta67(E11) Valx glu). Iwate (alfa87- his x tyr), Saskatoon (B36 Hi x tyr), Hyde Park (B92 His x Try)

El predominio de los rasgos clínicos asociados con la HbM, se aprecian en la piel y las membranas mucosas que toman color pardo, pero no es una verdadera cianosis, estando presente desde el nacimiento

En los diversos tipos de Hb M, cada cadena de globina mutada ya sea en α o β, crea un anormal microambiente para el Fe del HEM, desplazando el equilibrio de oxidada o estado férrico, la combinación del Fe y su anormal coordinación, con con el amino ácido sustituido genera un espectro anormal, que semeja a la metahemoglobina, pero es claramente diferente, generando los 5 tipos de Hb M.

Hemoglobinas inestables

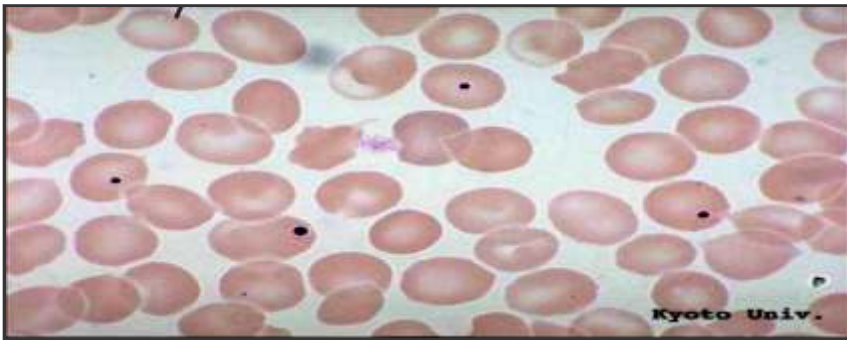
Cathie, en 1952 reportó la primera descripción de un paciente con cuerpos de Heinz, anemia hemolítica. El síndrome no respondió a la esplenectomía y concluyeron que no fue una Esferocitosis hereditaria. 18 años después fue identificado un caso de Hb Bristol, una hemoglobina inestable, posteriormente se han descrito otras Hb inestables.

En las hemoglobinas inestables, las sustituciones de la secuencia primaria pueden llevar a alteraciones de la estructura ternaria o cuaternaria, resultando en una cadena de globina que da un tetrámero de hemoglobina que resulta relativamente inestable y tiende a precipitar dentro del eritrocito, dando los cuerpos de Heinz, siendo la característica clínica la anemia hemolítica. Dentro de este grupo tenemos por ejemplo la hemoglobina Hopkins H α 112(G19) His x Asp, Hb Bristol β 67 (E11) Val x Asp.

Los pacientes con hemoglobinas inestables pueden tener crisis hemolíticas asociadas a infecciones virales o bacterianas o exposición a oxidantes químicos. El mecanismo por el cual la infección media la hemólisis no es muy clara, pero la pirexia y la acidosis transitoria, podría contribuir a la hemólisis.

Las anemias hemolíticas congénitas con cuerpos de Heinz, secundarias a hemoglobinas inestables generalmente son ligeras y no requieren terapia, solo medidas preventivas de soporte con ácido fólico.

El diagnóstico requiere de cuerpos de Heinz, electroforesis de hemoglobina y un test positivo de estabilidad al calor. Cuerpos de Heinz



II. Hemoglobinas estructurales

Siguiendo al descubrimiento de las hemoglobinas S, C, D, los Angeles o Pujjab y E, se han descrito un número bastante grande de hemoglobinas menos comunes que alcanzan a más de 600, pero dentro de ellas las más importantes por su distribución y problemas clínicos son las hemoglobinas: Hb S, Hb C, y Hb E y combinaciones con la Hb S, como Hb S/C o Hb S/tal.

No todas las hemoglobinopatías estructurales producen problemas clínicos, y constituyen un grupo heterogéneo asociados con mutaciones de las cadenas α y β , siendo las de las de cadena β más frecuentes.

Hemoglobina S

La enfermedad por HbS es la más importante de las variantes anormales de las hemoglobinas estructurales, tan es así que la mayoría de las investigaciones corresponden a esta hemoglobina.

Esta variante, corresponde a un cambio estructural de la hemoglobina, que radica en la cadena Beta globina, donde se ha producido un cambio de ácido glutámico por valina en posición del polímero 6. La HbS, se hereda con un carácter mendeliano, polimerizando en condiciones de baja tensión de O₂ y deformando al hematíe y existen en dos condiciones: heterocigotos y homocigotos.

La primera descripción de "sickle cells" fue hecha en Chicago en 1910, descubriendo la peculiar característica del hematíe para elongarse. Además últimamente se ha descrito alteraciones en la doble capa de lípidos en las hemoglobinopatías, la que llevaría a una prematura remoción de los hematíes (anemia) y desbalance en la hemostasia, jugando un rol en las crisis vaso-oclusivas en la enfermedad por hemoglobina S/S, incluyendo en el síndrome agudo pulmonar. En consecuencia la alteración de la capa lipídica juega un rol importante en la patogenia de las hemoglobinopatías (39).

Los pacientes con Hb S/S muestran en el plasma: niveles incrementados de marcadores de generación de trombina, anormal activación del sistema fibrinolítico y un incremento del factor tisular, a pesar de las abundantes evidencias para la coagulación y activación plaquetaria, el rol que ellas juegan en el mecanismo trombótico permanece incierto.

Historia

El sickle-cell o HbS/S fue descrita, como se ha mencionado anteriormente por primera vez en 1910, en Chicago por Herric y Irons, en un estudiante de medicina natural de Grenada, que cursaba con anemia y que poseía una peculiar forma alargada de los eritrocitos.

En 1923, Hahn y Gillispie, fueron los primeros que observaron que el "sickling" ocurría solo cuando la tensión de O₂ era baja. El hallazgo de la Hb S, que sirvió de ejemplo, por el cual Linus Pauling en 1948, le permitió desarrollar el concepto de enfermedad molecular.

Vernon e Ingram, usó esta molécula de la HbS para demostrar que la anomalía residía en la sustitución de un simple aminoácido por otro en la cadena peptídica.

Chernof y Singer en 1951, comunicaron que los eritrocitos de los enfermos con Hb S, contenían una fracción de hemoglobina que era alcali resistente (HbF). En 1953 Chernof (40), mediante el test con hemoglobina anti-fetal, demostró que esa hemoglobina alcali-resistente correspondía a hemoglobina fetal.

Muchos años después de la primera descripción de Herric, se logró demostrar la presencia de la HbS, en el África y luego su mayor prevalencia en este continente.

Muchos avances se han realizado en estas últimas décadas, sobre la anemia drepanocítica o sickle cell anemia. Se han incrementado los conocimientos en la historia natural de la enfermedad tanto en su manejo y prevención de ciertas complicaciones, considerando las condiciones del polimorfismo del gen, como los factores medio ambientales que afectan el fenotipo de la enfermedad.

Los pacientes que tienen HbS, pueden ser divididos en dos categorías 1) los que tienen menos del 50 % de HbS, estos son los portadores del defecto, rasgo o "trait" (HbA+S) pero también, en estos casos pueden producirse raras combinaciones, como (Hb Korle Bu+HbS), (HbD Ibadan + Hb S) y (HbOsu Christiansbury + Hb S). 2) los pacientes que tienen más del 50 % de HbS, son los considerados como pacientes con enfermedad por HbS (HbS/S) (Sickle cell disease) o anemia drepanocítica, incluyéndose en este grupo a la enfermedad por sickle cell--HbC (HbS/C), enfermedad por HbS/HbD Punjab y HbS-talasemia, correspondientes a dobles heterocigotos.

Enfermedad por HbS/S

La enfermedad por hemoglobina (HbS/S) puede ser considerada como el prototipo de estas enfermedades, en forma general, los rasgos clínicos y el tratamiento son los mismos y por eso deben considerarse en conjunto.

La HbS/S (estado homocigoto), es la más severa del grupo, la HbS/C y HbS-talasemia, tienden a ser más moderadas y la HbS/D, es la menos sintomática del grupo.

Epidemiología

La HbS ocurre con mayor prevalencia en el Africa tropical y la frecuencia de heterocigotos es cerca del 20 %, pero en algunas áreas de este continente, puede alcanzar hasta el 40%, en los afroamericanos el rasgo existe en 11 %. En el Perú, en regiones donde existen grupos de afroperuanos, el rasgo se encuentra en el 8 % usando el Sickling. Castillo en un estudio de 6,490 muestras, por medio de electroforesis de hemoglobinas encueotrar otras hemoglobinopatías. La alta prevalencia del gen para HbS, en áreas donde la malaria es endémica, da la impresión que las personas con HbS/A (rasgo) tienen ventaja selectiva sobre los normales cuando contraen esta enfermedad (41). Esta ventaja parece ser restringida a niños jóvenes con "Trait " en infecciones contra falcíparum.

Rasgos Clínicos

Esta enfermedad (HbS/S), es caracterizada por anemia hemolítica, pero variando la severidad de la anemia de paciente a paciente. Los recién nacidos están protegidos por poseer altos niveles de hemoglobina fetal (HbF), durante las primeras 8 a 10 semanas de vida, cuando el nivel declina las manifestaciones clínicas se hacen presentes (42).

Si bien es cierto que la enfermedad por HbS/S, se caracteriza por anemia, la evolución de la enfermedad, es interrumpida por crisis agudas, como: las crisis vaso oclusiva, la aplástica, la de secuestación y crisis hemolíticas.

Crisis vasoclusiva

Es la más común y representa la patogenia de la enfermedad, las crisis vaso oclusivas resultan de una interacción entre endotelio, factores plasmáticos, leucocitos y los hematíes rígidos que llevan a la obstrucción del vaso, la hipoxia tisular lleva a la muerte tisular y al dolor localizado.

La HbS/S existe en dos conformaciones, como oxi-hemoglobina y como deoxi-hemoglobina. Las moléculas de desoxi-hemoglobina tienen una fuerte tendencia a polimerizarse, pero ni la HbA y la HbF, son incorporadas en el polímero. Cuando se observa al microscopio electrónico se pueden apreciar la presencia de microtúbulos, consistentes en moléculas hacinadas una encima de otra, pero las moléculas no están echadas directamente sobre la otra, sino que debido a su estructura helicoidal de la hemoglobina, se forman fibras de 21 nm, de diámetro, tornándose la deoxihemoglobina en un gel, que elonga a los hematíes y propicia su atascamiento y por consiguiente la obstrucción de los pequeños vasos. Porque la polimerización de la Hb es únicamente debida a su concentración de HbS en el eritrocito, la concentración incrementada de la misma, favorece la tendencia a la polimerización y por lo tanto al sickling. La crisis vaso-oclusiva puede afectar cualquier tejido, pero generalmente los dolores se presentan en huesos, tórax y abdomen.

El tamaño del bazo varía con la edad, en los niños pequeños se puede encontrar esplenomegalia, pero en los adultos, solamente tienen esplenomegalia aquellos pacientes con enfermedad por HbS/C o enfermedad por HbS/talasemia.

La explicación radica en que los infartos del bazo son muy frecuentes, causando dolor abdominal y las fibrosis subsecuentes llevan a la "auto-esplenectomía".

Los infartos aparecen en diferentes tejidos y a diferentes edades, en los niños muy pequeños los huesos de crecimiento de las manos y los pies son particularmente afectados, traduciéndose esto en dolor e hinchazón, detrás de las manos y los pies como lo más significativos.

Crisis aplásticas

Las crisis aplásticas que se producen por hemoglobina S/S, generalmente tienen incidencia familiar. Durante la crisis, los reticulocitos caen, los niveles de hemoglobina disminuyen considerablemente, existiendo una depresión de la eritropoyesis, que se le asocia con infecciones por parvo virus B19, y esta parece ser la causa más importante en la producción de las crisis aplásticas (43) (44) (45).

Crisis de secuestración

Generalmente estas crisis ocurren en infantes y niños, aunque pueden presentarse en adultos, particularmente en casos de HbS/C y HbS/B-talasemia, caracterizándose ella por una retención masiva de los eritrocitos por el bazo, que puede llegar a producir hasta un shock hipovolémico y es posible que se logre desarrollar rápidamente una falla cardiovascular (46) (47).

Crisis hemolíticas

Si bien es cierto que el T/2 de los hematíes, se encuentra disminuido en todos los casos por HbS/S, pero se pueden presentarse agudizaciones en las cuales hay un incremento del grado de hemólisis, a esta etapa, se le designa como crisis hemolíticas, tales crisis son raras pero pueden representar alguna complicación.

Otras manifestaciones clínicas

Las otras manifestaciones clínicas se desarrollan básicamente, como resultado de las crisis vaso-oclusivas, produciendo dolor. En cuanto al crecimiento, los niños tienden a un menor desarrollo, comparado con el de los normales. Sin embargo, ocurre crecimiento en la adolescencia tardía. La pubertad está retardada.

Anormalidades óseas

La intensidad de la hemólisis, trae como consecuencia el aumento del espacio medular con adelgazamiento de la cortical. En niños pequeños, los huesos de crecimiento de las manos y los pies son particularmente afectados. La dactilitis por HbS/S, es probablemente debida a la necrosis avascular limitada de la MO.

Casi la mitad de niños con HbS/S, sufren este desorden doloroso, manifestado por hinchazón dorsal de la superficie de las manos y los dedos. La dactilitis ocurre dentro de los primeros 4 años de vida.

Osteonecrosis

En el 5% de pacientes con HbS/S ocurre osteonecrosis de la cabeza del fémur. La MO necrótica puede favorecer el desarrollo de infecciones, especialmente por *stafilococo aureus* y *salmonella* (48).

Sistema genitourinario

El riñón es un órgano de considerable impacto, en el curso clínico de la enfermedad, el riñón modula tanto los balances de agua y el ácido-básico y estos aspectos de la fisiología son influenciados por la HbS a través de su polimerización.

El balance de agua es importante, por su impacto en la concentración intracelular de HbS, produciendo el sickling, a través de su modulación en la afinidad por el O₂.

El riñón tiene un alto grado de consumo de O₂, el cual se atribuye a su gran actividad metabólica de los túbulos. El micro ambiente de la médula renal, se caracteriza por su alta osmolaridad, relativa hipoxemia y acidemia local.

Estos factores promueven la polimerización ocasionando intrarenalmente vaso oclusión, que es responsable de las complicaciones renales.

Numerosos cambios han sido descritos, tanto en la función de los tubulis renales proximales y distales, como resultado de los cambios hemodinámicos renales y de la función glomerular. La más importante es la hipersecreción de creatinina, la cual contribuye a la sobre estimación del clearance de creatinina (49).

La falla renal crónica ocurre entre 4 a 20% y es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Hay una excreción aumentada de ácido úrico, pero el nivel en suero se mantiene normal, debido a la excreción urinaria aumentada.

El rasgo universal de la nefropatía por HbS/S es la pérdida de la habilidad para concentrar la orina, tanto en los casos de HbS/S y HbS/A, otra consecuencia de la isquemia en la "vasa rectae", es la hematuria como resultado de la necrosis (micro o macro) papilar o ruptura de la

neo-vascularización, encontrándose necrosis papilar en el 25 % de enfermos por HbS/S (50). Sin embargo, la prevalencia de la hipertensión arterial es sorprendentemente baja comparada con controles normales.

Estudios micro-angiográficos de Statius van EPS (51), revelaron severa destrucción de la “vasa rectae”, con fibrosis intersticial, atrofia tubular y necrosis focal.

Aproximadamente el 50 % de pacientes con HbS/S, tienen agrandamiento del riñón y la falla renal como una complicación de la misma enfermedad (52)(53).

Priapismo

Esta es una seria complicación en los pacientes con HbS/S, también como consecuencia de la obstrucción de los vasos, dando un cuadro muy doloroso y cuyo resultado es la impotencia permanente en el adulto (54).

Bazo

La esplenomegalia es prominente en la temprana infancia, probablemente la alta incidencia de infecciones bacterianas jueguen algún papel. En cambio en los adultos no está presente la esplenomegalia, por la fibrosis esplénica, como consecuencia de los múltiples infartos que llevan a la “autoesplenectomía”.

Hígado

La ictericia y la hepatomegalia son comunes en la HbS/S. Entre el 50 a 70%, de adultos pueden tener cálculos biliares.

Embarazo

Desde las descripciones iniciales de las complicaciones durante el embarazo hechas por Koback (54) encuentra un incremento de la frecuencia del aborto espontáneo, los factores que contribuyen, pueden ser el daño a la microvasculatura de la placenta, el estado de salud de la paciente, el uso de tabaco, alcohol y narcóticos durante el embarazo.

Además hay una incrementada incidencia de pielonefritis, infartos pulmonares, neumonía, hemorragia en el ante-parto, prematuridad y muerte fetal (55).

Infarto cerebral silente

El infarto cerebral silente es la forma más común de injuria neurológica en los niños y reconocida como la mayor causa de problemas en la escuela, por bajo cuociente intelectual y otras deficiencias neurocognitivas. Los infartos cerebrales silentes son definidos por una imagen cerebral anormal en la resonancia magnética (56).

Las lesiones no tienen hallazgos clínicos, de deficiencias neurológicas focales, o los hallazgos no son duraderos, no más de 24 horas (57).

El infarto cerebral silente ocurre en el 22 % de niños con drepanocitosis, hasta los 14 años de edad y que no son identificados como presentando evidencias clínicas de trombosis (58). Infartos cerebrales silentes, son prominentes en infantes y niños mayores de 4 años, incrementándose la prevalencia hasta los 14 años. En el estudio de un grupo cooperativo para el estudio de la enfermedad por hemoglobina S, de un total de 206 pacientes identificados, el porcentaje de infartos cerebrales silentes fue de 28 % (59)

En adición a la alta incidencia de ICS, hay una progresiva morbilidad neurológica para nuevas injurias cerebrales, comparada con niños con HbS/S, pero sin ICS. Los ICS son diagnosticados en base a una anormal imagen por resonancia magnética de cerebro y con un examen neurológico normal o hallazgos físicos asociados a infarto cerebral (60).

Terapia del ICS, es la terapia trasfusional, se ha mantenido en la prevención primaria y secundaria del infarto en los niños con enfermedad drepanocítica. Porque al incrementarse la hemoglobina total, por la transfusión el porcentaje de hemoglobina S, cae a menos del 30%, lo que lleva a un incremento de la hemoglobina A, que trae una mayor capacidad de oxigenación de la sangre, contribuyendo también esta alza de la Hb, a disminuir la cantidad de células con hemoglobina S por dilución y además el incremento del nivel de hemoglobina, se traduce en una menor producción de las mismas por la MO (61). No se ha establecido tratamiento específico para el ICS, sin embargo, las evidencias preliminares soportan la posibilidad, del beneficio con la terapia transfusional.

Factores de riesgo para el infarto cerebral silente

La anemia drepanocítica, a pesar de ser de herencia francamente Mendeliana, es una enfermedad fenotípicamente variable. Algunos individuos con Hb S/S tienen frecuentemente complicaciones vaso oclusivas y mueren jóvenes, mientras otros parecen ser ligeramente afectados y tienen un período de vida normal.

La predicción del infarto para pacientes con HbS/S fue recientemente aclarada, cuando Adams y col (62) usaron el doppler transcraneal para medir la velocidad de flujo en la carótida intracraneal, y de las arterias cerebrales. La estenosis de estos vasos predispone al infarto cerebral, al producir localmente, incremento de la velocidad de flujo, la que es detectable por el doppler transcraneal.

Un estudio multivariante ha demostrado que el ICS es un factor de riesgo independiente para otro infarto cerebral (63).

El riesgo familiar de infarto cerebral en HbS/S fue confirmado recientemente, pero las bases de la genética molecular, han sido ultimamente investigadas. Styles y col (64) encontraron asociación entre HLA alelos específicos e incremento o disminución del riesgo del infarto cerebral.

También se ha planteado la hipótesis que la hipoxemia nocturna podría producir eventos en el sistema nervioso central, incluyendo infartos cerebrales y ataques de isquemia transitoria en individuos con anemia drepanocítica (65).

Wierenga y col (66), han reportado un riesgo incrementado de accidentes cerebrovasculares, entre individuos con anemia drepanocítica, que tiene crisis aplásticas debidas a infecciones con parvo virus B19.

Síndrome pulmonar agudo

En 1979, Charache y col (67) usaron el término "síndrome agudo pulmonar" para describir esta complicación, que usualmente se presenta con tos, fiebre, dolor tipo pleurítico, infiltrados pulmonares, leucocitosis y ocasionalmente severa hipoxemia, en estos casos se debe incluir en el diagnóstico diferencial, con la neumonía, infarto pulmonar y embolia pulmonar.

Un mayor riesgo para desarrollar SAP en adultos depende del tipo de genotipo, así se encuentra la más alta incidencia en pacientes con HbS/S (8.8 x 100 pacientes año) siendo más baja en HbS/talasemia (1.9 x 100 pacientes año) (68) Los datos del estudio cooperativo para la enfermedad para HbS/S, sobre 252 pacientes encontraron que el dolor torácico estuvo presente en el 84 %, la fiebre en el 64 % y la tos en el 63 % (69).

La fosfolipasa A2 (sPLA2) es una enzima que se une a los ácidos grasos, incluyendo ácido araquidónico, de los triglicéridos y esta enzima parece ser un bio-marcador para impedir el síndrome agudo pulmonar.

La liberación de los ácidos grasos libres y el ácido araquidónico, pro-inflamatorio de los pulmones, probablemente podría contribuir a la patogénesis del síndrome agudo pulmonar, especialmente en los casos de embolismo pulmonar graso.

Styles y colaboradores (70) demostraron que la concentración en el suero de sPLA2, se incrementa antes del SAP, mostrando un pico con relación a la clínica y declina durante la resolución del mismo, sin embargo, estos datos necesitan ulteriores confirmaciones.

Drogas para el tratamiento de hemoglobina S/S

El problema de los pacientes con HbS/S es la polimerización que se produce al transformarse la hemoglobina de oxihemoglobina a deoxihemoglobina, en cambio la HbA ni la HbF son incorporadas en el polímero, lo que sugiere que el tratamiento racional es incrementar la concentración de HbA y HbF.

Desde que la polimerización de la HbS/S es únicamente dependiente de la concentración celular de HbS, la concentración incrementada de HbS deshidratada, favorece la tendencia a la polimerización y al sickling, que es una forma de potencial daño endotelial, como consecuencia de una producción alterada de óxido nítrico (ON). El mecanismo inflamatorio, el número de neutrófilos elevados, que pueden ser activados anormalmente y en un medio oxidante..

Varias clases de drogas pueden incrementar el nivel de HbF, pero deben ser usadas en adultos, cuando las indicaciones están presentes, pero solo una es apropiada para el tratamiento de la anemia drepanocítica y es la hidroxiúrea (71).

Desafortunadamente, por varias razones, solo una fracción de pacientes pueden beneficiarse con el tratamiento. La hidroxiúrea, incrementa el nivel de Hb F, porque su citotoxicidad causa regeneración eritroide y tal vez porque su metabolismo, lleva a un incremento relativo del óxido nítrico en la guanilato ciclasa.

En un estudio multicéntrico con hidroxiúrea en adultos, administrada en pacientes con síndrome agudo pulmonar, en dosis subtóxicas, demostró que se redujo la incidencia de dolor por cerca de la mitad, con pequeño riesgo, visto por un período de observación de 9 años. La mortalidad acumulada fue disminuida en cerca del 40 %, y los resultados favorables fueron relacionados con la habilidad de la droga para incrementar HbF y reducir las crisis de dolor

agudo pulmonar (72) (73), no encontrando, relación entre la disminución de neutrófilos y la mortalidad

En infantes, niños y adolescentes, la respuesta de la HbF fue mayor que en los adultos. Sin embargo, la hidroxiúrea es potencialmente mutagénica y carcinogénica (74). En cambio en la HbS/C, el empleo de la hidroxiúrea, los resultados son inconsistentes.

Otro medicamento usado es la Deciribina, es un análogo menos tóxico derivado de la 5-azacitidina, puede llevar a un incremento de 6.5 a 20.4 % de la HbF, causando hipometilación de los genes de la globina gamma (75).

El problema fundamental radica en la vasodilatación dependiente del endotelio que es alterado en la enfermedad por HbS/S (76). El óxido nítrico es un potente vasodilatador e importante regulador del tono vascular, el ON, inhibe la interacción adhesiva entre las plaquetas, leucocitos y drepanocitos, disminuyendo la expresión de las células endoteliales del UCAM-1, que es el genotipo de alto riesgo para complicaciones (77).

Protocolo de tratamiento con hydroxyurea

Elegir:

- Más de 3 crisis dolorosas por año
- Úlceras crónicas que no mejoran con la terapia convencional
- Priapismo recurrente
- Niveles de creatinina de \pm 1.7 mg.

Exclusión:

- Enfermedad hepática activa
- Historia de no complicaciones
- Mujeres que no desean tomar anticonceptivos
- Monitoreo de MO

Efectos secundarios del tratamiento con hidroxiúrea

- Baja de peso
- Supresión de la MO
- Pérdida de cabello
- Pigmentación de la piel

Dosis: de 10 mg/kg, debe ser incrementada en 5 mg/kg, después de seis semanas.

Los pacientes usualmente inician con una tableta de 500 mg y pueden incrementarse a 2 tabletas (1,000 mg), después de 6 a 8 semanas y 500 mg, cada seis semanas hasta 2,000 mg, chequeando la tolerancia. Además, se debe administrar terapia quelante del hierro en pacientes que reciben numerosas transfusiones. En estos casos, se debe administrar desferroxiamina (DF) u otros agentes quelantes disponibles. Una adecuada administración parenteral de DF tiene una marcada mejoría en el pronóstico de la enfermedad, previniendo la acumulación de hierro en algún órgano, como consecuencia de este tratamiento, hay una disminución de la morbilidad y mortalidad.

Sin embargo, por varias razones la administración de DF puede ser inadecuada, porque los pacientes no completan el tratamiento, los requerimientos diarios de la administración subcutánea o intravenosa hacen difícil su administración, más aún, en algunos pacientes pueden desarrollarse efectos secundarios de variable intensidad que en algunos casos resultan en supresión del tratamiento (78).

También se ha reportado como tratamiento el trasplante de Stem-Cell alogénicas (79).

Efectos tóxicos de los quelantes de hierro

El Fe, es esencial para muchas funciones metabólicas importantes, transporte y utilización de O₂, síntesis de DNA, transporte de electrones etc, pero tiene un efecto tóxico cuando se acumula.

El efecto quelante, puede interferir con la absorción, distribución y utilización, con las enzimas dependientes del Fe (ribonucleótido-reductasa, lipoxigenasa) o remover otros metales tales como el Zn o el Ca de sus pools metabólicos.

El Trait o rasgo

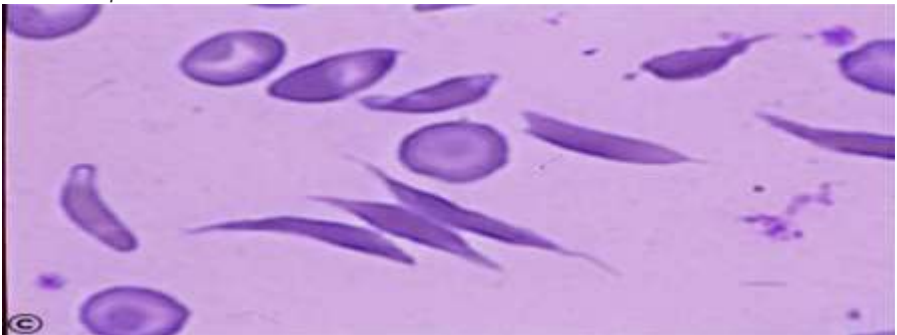
El sickle-trait, corresponde al estado heterocigoto, que no se acompaña de anemia, el defecto se hereda en forma autosómica dominante, corresponde a la forma más benigna de la HbS. Debido a que estos pacientes tienen 50 % o menos de HbS y 50 % de HbA, en cada hematíes, la cantidad de HbA presente en cada hematíes previene el sickling en condiciones fisiológicas.

Sin embargo, cuando se producen condiciones de hipoxia por diversas circunstancias como: ascenso a grandes alturas, ejercicios violentos, puede generarse el sickling y el infarto correspondiente. También pueden presentar trombosis cerebral durante la anestesia. Salvo estas condiciones son asintomáticos.

Diagnóstico

- Antecedente étnico.
- Cuadro clínico
- Anemia hemolítica
- Hemograma con células falciformes
- Electroforesis de hemoglobina
- Test de sickling
- Diferenciar portadores de enfermos.

Células drepanocíticas



Otras hemoglobinas anormales más frecuentes

Hemoglobina C

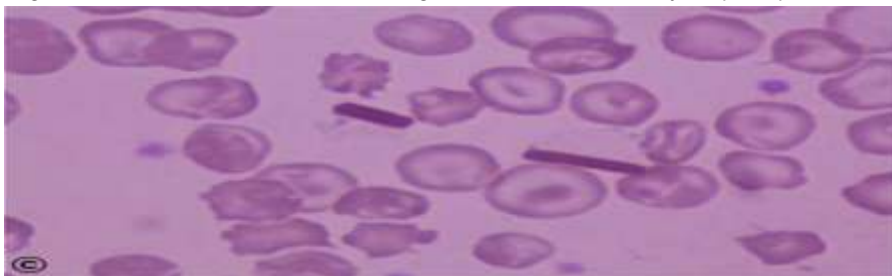
Fue la segunda hemoglobina anormal descrita, se caracteriza por sustitución de lisina por ácido glutámico en posición 6 en la cadena beta (B2-6-glu-lis).

Esta hemoglobina fue descubierta en afroamericanos, con ancestros en el Africa occidental. Encontrándose en esta región geográfica que el 20% de los pobladores del norte de Ghana son portadores.

Los hematíes conteniendo principalmente Hb/C, son más rígidos que los normales y su fragmentación en la circulación puede resultar de la formación de microesferocitos, con cristales intraeritrocitarios, en la HbC/C oxigenada, la formación de cristales es inhibida por la HbF. Los hematíes con HbC tienen menor afinidad por el O₂, probablemente debido a disminución del Ph celular. La prevalencia en afroamericanos es de 2 a 3 %.

Curso clínico

Estos pacientes presentan anemia moderada en los casos de enfermedad por HbC/C, un promedio entre 8 a 12 grs de Hb %, incremento del número de "target cell", hematíes en diana, fragilidad osmótica disminuida. Los heterocigotos son normales. No hay terapia específica.



Eritrocitos HbC (eritrocitos en diana)

Hemoglobina D

En la hemoglobina D, se produce por la sustitución en la cadena beta (B121 Glu x Gln). Esta hemoglobina está presente en un gran número de habitantes de Pakistán y el norte occidental de la India. La Hb/D Punjab fue descrita primero en Los Angeles, unos años antes que fuera descubierta en Punjab, ahora se sabe que corresponden a la misma característica, encontrándose variantes como HbD-los Angeles, HbD-Philadelphia. Esta variante corresponde a cadena β 121 (Gh4) Glu x Gln.

Los homocigotos de HbD son muy raros y los heterocigotos generalmente son asintomáticos.

Hemoglobina E

La HbE es tan común como la HbS. En la HbE se produce un cambio en la cadena beta (B26 (B8) Glu Lis). Esta HbE, puede ser inestable, cuando el sujeto está sometido a condiciones de stress oxidativo (80).

La HbE/E es designada como enfermedad, encontrándose principalmente en Burma, Tailandia, Laos, Camboya y Malasia.

Aunque la prevalencia del gen para HbE, es muy alto en el sudoeste de Asia, relativamente pocos pacientes con HbE/E, son distinguidos de HbE-tal (81).

La HbE/E es asociada con marcada microcitosis y hipocromía, generalmente anemia ligera o no anemia. La esplenomegalia es rara y la clínica es semejante a la Beta-talasemia intermedia (82).

Bibliografía

1. Lehmann and Hunstman, Man's hemoglobin. 2aEd. 1974. JB. Lippincott co. Oxford
2. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RI, Disorders of hemoglobin. Cambridge - University. Press: 2001.
3. Pauling L. Interpretation of some chemical properties of hemoglobin in terms of its molecular structure. Stanford M Bull. 1948; 6: 215-222.
4. Braunitzer G, et al. The konstitution des adulten humanhamoglobins. Hope Seyler Z Physiol. Chem 1901; 325: 283-286.
5. Pauling Linus, Corey RB and Branson HR.: The estructura of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations pf the polipeptide chain. Proc Nat Acad Sci USA. 1951; 37: 205-211
6. Maruyama M. The chemical structure of hemoglobin, in. Hemoglobin is precursors and metabolites. Ed. William Sunderman. William Sunderman Jr. JB. Lippincott. Sunderman William, Sunderman Jr. JB. Lippincott. Montreal. 1964: 1-9.
7. Pertz MF, et al. Structure of haemoglobin. Nature. 1960; 185: 416-422.
8. Weatherall DJ, Clegg JB. Hereditated haemoglobin disorders: on increasing global health problema. Bull work health organ. 2001; 79:704-712,
9. Angastiniotis M. Model B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. Am NY Acad Sci. 1998; 850:251-269.
10. Lorey F, Charenk van P, Witkowawska HE, et al. Hb H Hydrops foetalis síndrome a case report and review of literatura, Br J Haematol. 2000; 115: 72-78.
11. Lorey F. Asian immigrations and public health in California. J Pediatr Hematol. 1996; 33: 66-75. .
12. Vives Corrons JI, Pujades MA, Miguel García A, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S. Rapid detection of Spanish delta/beta thalasemia deletion by polymerase chain reaction. Blood 1992; 80: 1582-1585
13. Cao A, Ganello R, Rosatelli Mc, et al. Clinical Experience of management of thalassemia. The Sardinian experience. Semin Hematol. 1996; 33: 66-75.
14. Lau YL, Chang YY et al. Prevalence and genotypes of alfa y beta-talassemia carriers in Hong Kong implications for population screening. N Engl J Med. 1997; 336: 1298-1301.

-
15. Weatherall DJ and Clegg JB. The thalassemia syndromes. Ed 3^a. Blackwell Scientific Oxford. 1981
 16. Chui DH, Fucharoen S, Chang V. Hemoglobin H disease not necessarily a benign disorder. *Blood*. 2003; 101: 791-800.
 17. Higgs DR, Sharpe JA, Wood WG. Understanding alpha globin gene expression: a step towards effective gene therapy *Semin Haematol*. 1998; 35: 93-104.
 18. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in patient with thalassemia *Blood* 2000; 96: 2606-2612.
 19. Chui DH, Wai JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood*. 1998; 91: 2213-2222.
 20. Yang Y, Li DZ. A survey of pregnancies with Hb-Bart's disease in Mainland China. *Hemoglobin* 2009; 33: 32-136.
 21. Styles LA. Hemoglobin H-Constant Spring disease: An under recognized severe form of alpha thalassemia. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 1997; 4: 69-7420)
 22. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36-43
 23. Fucharoen S, Kervichit P, Pootrakul P, Siritanaratkul P, Piankijagum A, Wasi P, Clinical manifestation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 552-557
 24. Weatherall DJ, Higgs DR, Wood WG, et al. The significance of hemoglobin H in patients with mental retardation or myeloproliferative disease *Br J Haematol*. 1982; 52: 351-355.
 25. Boehme WM, Pura TA, Kurnick JE, Bethlen Galvay NC, et al. Acquired hemoglobin H in refractory sideroblastic anemia. A preleukemic marker *Arch Intern Med*. 1978; 138: 603-606.
 26. Vichinsky EP. Report of proceeding International Conference on E-B thalassemia *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22: 550-601
 27. Michlitsch J, Azimi M, Hope C, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 486-490.
 28. Ng PC, Fak TF, Lee Ch, et al. Is homozygous alpha-thalassemia a lethal condition in the 1990s *Acta Paediatr* 1998; 87: 1197-99.
 29. Liang ST, Wong VC, So WW, MaHK, Chan V, Todd D. Homozygous alpha-thalassemia clinical presentation, diagnosis and management: A review of 46 cases *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 680-684.
 30. Steinberg Mh, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. Disorders of Hemoglobin Cambridge University Press. 001
 31. Liang ST, Wong VC, So WW, MaHK, Chan V, Todd D. Homozygous alpha-thalassemia clinical presentation, diagnosis and management: A review of 46 cases *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 680-684.
 32. Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, (ed 4th). Disorders of hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and clinical Management. Cambridge, UK. Cambridge University Press: 2001: 252-278.

-
33. Vives Corrons JI, Pujades MA, Miguel-García A, Miguel-Sosa A, cambiazzo S. rapid detection of Spanish (delta/beta) thalasemia deletion by polymerase Cain reacction. *Blood*.1992; 80:1582-1585.
34. Weatherall DJ, Clegg JB. Iherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull work health organ*.2001; 79:704-712.
35. Atichartakarn V, Chunchararunee S, Chandamattha P, Likittanasombat K, Aryurachi K. Correction of hypercoagulability and amelioration of pulmonary arterial hypertension by chronic blood transfusion in an asplenic hemoglobin E//beta-thalassemia patient.*Blood*.2004;103: 2844-2846.
36. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walñker JM, Pennell D. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentration and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002; 360:516-520.
37. Piga A, Caglioti C, Fogliacco E, Trieta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalasemia major: a retrospective análisis. *Haematologica* 2003; 88:489-496.
38. Bergeron RJ, Wiegand J, 38. Brittenham GM. HBED ligand: preclinical studies of a potential alternative to deferoxamine for treatment of chronic iron overload and acute iron poisoning. *Blood* 2002; 99:3019.
39. Kuypers, FA. Membrane lipid alterations in hemoglobinopathies *Hematology*. 2007 (1)68-76.
40. Richardson DR, Ponka P. Pyridoxal isonicotinoyl hydrazona and its analogs: potential orally effective iron-chelating agents for the treatment of iron overload disease, *J Lab Clin Med*. 1998; 131:306-3114.
42. Chernoff AJ. Inmunologic studies of hemoglobin. II Quantitave precipitin test using anti-fetal hemoglobin sera. *Blood*. 1953; 8:413-421.
43. Luzzatto L. Geneties of red cells and susceptibility: to malarie. *Blood* 1979; 54: 961-963.
44. Owars DR, Weis JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia. *Blood* 1984; 63: 921-924.
45. Charache S. Thetreatment of sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1974; 133: 698-701.
46. Pagliuca A, Hussain M, Layton DM. Human parvo virus infection in sickle cell disease. *Lancet* 1993; 342: 49-51.
47. Mac Iver JE and Parker-Williams. The aplastic crisis in sickle cell anemia. *Lancet* 1961; I: 1086-1089.
48. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1990; 117: 194-197.
49. Solanki DL, Kletter GG, Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. *Am J Med*. 1986; 80:985-987.
50. Hook EW, Campbell CG, Weens HB, Cooper GR. Salmonella osteomyelitis in patients with sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1957; 257: 403-405.
51. Aparicio SAJR, Mojiminiyi S, Kay JDS, et al. Measurement of glomerular filtration rate in homozygous sickle cell disease. A comparison of: Cr51-EDTA clearance, creatinine clearance, serum creatinine and B2 microglobulin *J Clin Pathol*. 1990; 43:370-373.

-
52. Falk RJ, Sceinman J, Phillips G, et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin converting enzyme. *New Engl J Med* 1992; 326:910-53
53. Mc Call IW, Moule N, Desai P, Serjeant GR. Urographic findings in homozygous sickle cell disease. *Radiology* 1978; 126:171-174.
54. Pegelow CH, Colangelo L, and Steinberg M, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997; 102: 171-174.
55. Stadius van EPS LW, Pinedo-Veels C, De Vries GH, De Koning J. Nature of concentrating defect in sickle cell nephropathy microradio angiographic studies. *Lancet* 1970; 1:450-56
56. Sharpsteen JR Jr, Powars D, Johnson C, et al. Multisystem damage associated with tricorporal priapism in sickle cell disease. *Am J Med* 1993;94:289-291.
57. Koback AJ, Stein PJ, Daro AF. Sickle cell anemia in pregnancy; a review of the literature and report of six cases. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 41:811-813
58. Anderson M, Went LN, Mac Iver JE, Dixon HG. Sickle cell disease in pregnancy. *Lancet* 1960; 2: 516-521.
59. Armstrong FD, Thompson RJJr, Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. "Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of sickle cell disease" *Pediatrics* 1996; 97: 864-870
60. Craft S, Schatz J, Glauser TA, Lee B, De Baum MR. T. Neuropsychologic effects of stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1993; 23:712-717.
61. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002; 99:3014-3018.
62. Koback AJ, Stein PJ, Daro AF. Sickle cell anemia in pregnancy; a review of the literature and report of six cases. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 41: 811-813.
63. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, et al. Silent infarction as a risk factor for over stroke in children with sickle cell anemia: A report from Cooperative study of sickle cell disease 2001; 139(3):385-390.
64. Sthorm DJ, Price C, Schwartz D, et al. Risk of recurrent stroke by transfusion in children with disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr* 2002; 140:348-354.
65. Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonografia. *N Engl J Med*. 1998; 339: 5-11.
66. Driscoll MC, Hurler A, Styles L, et al. Stroke risk in sibling with sickle cell anemia. *Blood*. 2003; 101:2401-2404..
67. Styles LA, Hoppe C, Klitz W, Vichinsky E, Lubin B, Trachtenberg E. Evidence for HLA-related susceptibility for stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 2000; 95: 3562-3567.
68. Kikham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001; 357:1656-1659.
69. Wierenga KJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Cerebrovascular complications and parvo virus infection in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 2001; 139:438-442.

-
70. Charache S, Scott JC, Charache P. "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. *Microbiology, treatment and prevention. Arch Intern Med* 1979; 139:67-70.
 71. Castro O, Brambilla CM, Thrington B, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *Blood* 1994; 84: 643-646.
 72. Styles LA, Aarsman AJ, Vichinsky EP, Kuypers FA. Secretory phospholipase A2 predicts impending acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood* 2000; 96:3276-3278
 73. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood* 1997;89:1787-1789.
 74. Steinberg MH. Management of sickle cell disease *N Engl J Med* 1999; 340:1021-30.
 75. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity, in adult sickle cell anemia risks and benefits up 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289:1645-1651
 76. Sauntharajah Y, Hillery CA, Lavelle D, et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on fetal hemoglobin levels, red cell adhesion, and hematopoietic differentiation in patients with sickle cell disease. *Blood* 2003; 102: 3865-3870.
 77. Cao H, Stamatoyannopoulos G, Jung M. Induction of human gamma globin gene expression by histone deacetylase inhibitors. *Blood* 2004; 103:701-709.
 78. Eberhardt RT, McMahon L, Duffy SJ, et al. Sickle cell anemia is associated with reduced nitric oxide bioactivity in peripheral conduit and resistance vessels *Am J Hematol* 2003; 74:104-111.
 79. Hsiek M, Kang E, Fitzhugh C, D et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Sickle Cell Disease *New Engl J Med* 2009; 361:2309-2317
 80. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003; 289:1136-1142.
 81. Lehmann H, Story P, and Thein A. Hemoglobin E in Burmese. *Brit J Med* 1956; 1: 344-347.
 82. Lie-injo Luan Eng and Oey Giok. Homozygous hemoglobin E disease in

II.-) Anemias hemolíticas adquiridas

Clasificación

- **Anemia hemolítica aloinmune** (aloanticuerpos)
 - Enfermedad hemolítica por incompatibilidad trasfusional
 - Enfermedad hemolítica del recién nacido
- **Anemias hemolíticas autoinmunes (auto anticuerpos)**
 - Anticuerpos calientes
 - Anticuerpos fríos
 - Hemoglobinuria paroxística a frigore
- **Anemias inmunomedicamentosas**
- **Anemias hemolíticas microangiopáticas**
 - Síndrome urémico hemolítico (SHU)
 - Púrpura trombótica trombocitopénica(PTT)
 - Hemoglobinuria de la marcha
- **Anemias hemolíticas infecciosas**
 - Por protozoos (plasmodium)
 - Bacterias (bartonella)
 - Virus (mononucleosis infecciosa)
- **Anemias hemolíticas por agentes físicos o químicos**
 - Agentes oxidantes
 - Sustancias químicas
 - Venenos
- **Hemoglobinuria paroxística nocturna**

Anemias hemolíticas aloinmunes

Las anemias hemolíticas de origen inmune constituyen una causa frecuente de hemólisis, en ellas los eritrocitos son destruidos por anticuerpos de tipo IgG y IgM, uniéndose a la membrana del eritrocito.

Los anticuerpos IgG son eliminados por los macrófagos, debido a que en la membrana de ellos, presentan receptores que atraén y fijan la porción Fc de la IgG, en cambio los anticuerpos IgM no tienen receptores para la porción Fc, por lo que la destrucción de los eritrocitos está mediada por por la activación del sistema de complemento.

Los anticuerpos contra los eritrocitos pueden ser de tipo: autoanticuerpo, aloanticuerpo y isoanticuerpo. Los autoanticuerpos son anticuerpos patológicos contra la membrana del eritrocito cuyo mecanismo de aparición se desconoce.

Los isoanticuerpos son anticuerpos contra antígenos de la misma especie, que aparecen cuando a un paciente se le administra sangre no compatible.

Los aloanticuerpos son anticuerpos que aparecen durante el embarazo, contra antígeno del grupo sanguíneo Rh o del sistema ABO, presente en los eritrocitos fetales y que se producen en casos de incompatibilidad materno fetal.

En los casos de transfusión (isoanticuerpos) el problema radica en los hematíes transfundidos, son destruidos en forma aguda por anticuerpos presentes en el plasma del receptor, siendo la causa más frecuente la incompatibilidad ABO. La sintomatología inicial es frecuentemente dolor torácico o lumbar, taquicardia disnea, escalofríos, fiebre e incluso shock.

Los casos más frecuentes, son: por error técnico en el banco de sangre, identificación no correcta del paciente en la solicitud de pedido de la unidad de sangre, etc.

Como consecuencia de ello, se produce una destrucción intravascular por las aglutininas incompatibles, presentando un cuadro de dolor renal al poco tiempo de estar recibiendo la sangre incompatible. La hemólisis intravascular se traduce en hemoglobinemia y hemoglobinuria y en los casos graves, puede llegar al taponamiento renal. Actualmente este problema se ha reducido considerablemente, por una buena determinación de la prueba de compatibilidad.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

La enfermedad hemolítica del recién nacido obedece a una inmunización (por aloanticuerpos) materna, por antígenos eritrocitarios de los sistemas Rh/ABO, procedentes de los eritrocitos fetales. La incompatibilidad ABO tiene menor importancia clínica que la de Rh. (1).

Historia

El conocimiento temprano de las enfermedades hemolíticas del recién nacido se inició cuando, Levine y Stetson en sus clásicas observaciones de 1939, dan la posibilidad que la diferencia de grupo entre la madre y el niño puede ser un factor etiológico del problema.

Estudios posteriores de varios investigadores como Richarson Jones, Diamond y Allen en 1954, Allen y Diamond 1957 Zontendyk 1962, terminaron de aclarar que la enfermedad hemolítica del recién nacido era producida por una inmunización a una variedad de antígenos de los grupos sanguíneos.

Etiología y patogénesis

La aloinmunización puede ser causada por a) anticuerpos contra Rh b) anticuerpos contra grupos A y B y c) contra otros sistemas de grupos sanguíneos.

Debido a la variedad en los sistemas de grupos sanguíneos, entre las diversas razas, la incidencia de este problema varía tanto en la frecuencia como en la severidad de una raza a otra. Por ejemplo en lo que se refiere al sistema Rh, los caucasianos tienen una incidencia de 15 % de Rh negativos, los afroamericanos 7 %, los hindúes 5 %, los chinos 0.3 % y en el Perú aproximadamente 1 %.

Las mujeres pueden ser sensibilizadas, por transfusiones previas por medio de los isoanticuerpos, ocasionándoles problemas en el primer parto, es decir sensibilizándolas al momento del primer parto, por una transfusión feto-materna que, en el 96 % de los casos no es más de 1ml de sangre. En el caso de la incompatibilidad de sistema Rh, la madre debe ser negativa y los infantes Rh +, en el sistema ABO, la madre debe ser O y los infantes A o B. Normalmente la placenta es impermeable al paso de células sanguíneas y macroglobulinas

La inmunización se produce en dos etapas: la primera es de desarrollo muy lento y son inmunoglobulinas IgM estos anticuerpos no atraviesan la placenta, el problema aparece en un segundo embarazo, cuando persiste la incompatibilidad feto/materna, en este caso se produce una inmunización secundaria rápida produciendo anticuerpos de tipo IgG, es en esta segunda inmunización que se produce la enfermedad hemolítica del recién nacido.

La ocurrencia de sensibilización, con el primer parto para el Rh es de 5% y para ABO es de 50%, es decir la incompatibilidad AB es mucho más frecuente. Los recién nacidos Rh positivos, que son sensibilizados, por el pasaje de anticuerpos anti-D, presentan una anemia severa, con ictericia elevada, hepato-esplenomegalia, el test de Coombs directo positivo, no presentan esferocitos y requieren tratamiento mediante transfusión y esta debe de proceder de donante Rh negativo.

En el caso de incompatibilidad AB, la anemia es rara, la ictericia es moderada, pueden presentar esplenomegalia pero no es frecuente, el test de Coombs puede ser en algunos casos positivo o negativo, generalmente no requieren terapia y en caso de necesidad de transfusiones, la sangre debe proceder de un donante grupo O. La mayoría de los recién nacidos, no presentan ictericia inicialmente por lo menos en forma evidente el pico de la ictericia generalmente se alcanza entre el 4º y 5º día y a los 14 o 15 días declina.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la incompatibilidad Rh varían de acuerdo al momento de presentación durante el embarazo, cuando se presenta en los primeros meses a nivel de cuarto mes el cuadro clínico es muy grave; aparece la anasarca intrauterina que lleva a la pérdida fetal o desemboca en un aborto prematuro y muerte fetal (2). La forma tardía es la más frecuente: 70 - 80%, pero su evolución puede ir hacia formas leves o graves, evidentemente que la evolución clínica dependerá de la cantidad de aloanticuerpos.

Casi un 30% de los pacientes con eritroblastosis fetal, presentan un cuadro clínico caracterizado por el síndrome hemolítico con anemia intensa, hepatoesplenomegalia e ictericia, que si es intensa lleva al kernicterus, caracterizado por letargia espasticidad, períodos de apnea, etc. Los niños que sobreviven quedan con secuelas neurológicas (3).

Tratamiento

El tratamiento puede ser preventivo o paliativo, el primero consiste en la administración a la madre de gammaglobulina anti-D, la que la protege contra los efectos inmunes de los eritrocitos del feto, antes de que se pongan en contacto con la sangre de la madre, estos casos corresponden a una madre Rh negativa después de su primer parto.

El tratamiento de sosten se aplica cuando ya se conoce que la madre está sensibilizada, lo que se trata en éste caso es la disminución de la concentración de anticuerpos por la inmunomodulación, por medio de la inyección intravenosa de gammaglobulina anti-D o recambio de plasma.

Con el feto, se puede emplear la transfusión fetal intrauterina y adelanto del parto a las 33 o 34 semanas.

Recién nacido

La principal indicación de transfusión de recambio, en el neonato es prevenir las complicaciones neurológicas (kernicterus) causado por la concentración de bilirrubina no conjugada que se incrementa rápidamente, debido a que el hígado inmaduro no puede metabolizar los productos de la desintegración de la hemoglobina, la transfusión de recambio, sirve también para remover los anticuerpos y corregir la anemia.

Si se necesita la transfusión de recambio, para corregir la enfermedad hemolítica del recién nacido que es anti-D, usar sangre de recambio O rh negativa, si es por anti-Rh c, usar sangre O positiva pero que no presente: antígeno (c positivo) (R1R1, CDe/CDe).

Recordar que los recambios son de sangre total, usando la sangre más fresca que esté disponible, menos de 5 días de recolección.

Cuando el doble del volumen es reemplazado 2x 80ml/kg, se logra reemplazar el 90 % de sangre del infante, con el antígeno negativo, y se elimina el 50% de el exceso de bilirrubina, la fototerapia, es el primer tratamiento para la hiperbilirrubinemia (4) (5).

Bibliografía

1. Thomas AJ. Autoimmune hemolytic anemias. In. Lee R, Forester J, Lukes J, et al. 10ed.. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams & Wilkins 1999.
2. Diamond LJ, Blackfan KD, Baty JM. Erythroblastosis fetalis and association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. J Pediatr 1932;1: 269-309
3. Bowman JM. Alloimmune hemolytic disease of the fetus and newborn. In. Lee R, Forester J, Lukes et al. ed 10. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: William & Wilkins 1999; 1210-1232
4. Bowman JM. Maternal blood group immunization. Hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis) in maternal-fetal medicine: principles and practice. 4ta. ed, By RK Creasy R Resnick P, Saunders, Philadelphia, 1994
5. Ramasetu J, Luban NIC. Alloimmune hemolytic disease of the newborn. Williams Hematology. 6a. ed. McGraw-Hill. 2001:665-675.

Anemias Hemolíticas autoinmunes

Definición

Las anemias hemolíticas auto inmunes son caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos, que producen el acortamiento de la supervivencia de los hematíes autólogos demostrados a través del test de Coombs positivo, el cual es importante para el diagnóstico.

Etiología y patogénesis

Los anticuerpos que causan la AHA pueden ser clasificados por: 1) isotipos: IgG, IgM, o IgA y 2) por la temperatura ante la cual reaccionan, así: los anticuerpos calientes reaccionan óptimamente a 37°C y los fríos reaccionan a temperaturas menores.

Para la mayoría de pacientes, el isotipo y la temperatura coinciden, así más frecuentemente los anticuerpos fríos son IgM y los anticuerpos calientes son predominantemente IgG (pero no exclusivamente IgG), pueden existir excepciones. El isotipo, es importante porque la característica del anticuerpo es la que comanda el mecanismo de destrucción.

Aproximadamente en 50% de los casos, estos anticuerpos se expresan espontáneamente sin una causa aparente, mientras que en un porcentaje similar, se produce en el desarrollo de alguna patología, como por ejemplo en los casos de linfomas, LED, infecciones bacterianas etc. Sin embargo no existe una clara tendencia familiar salvo casos aislados, pero si es posible asociación con otros procesos patológicos producidos por anticuerpos.

Las células fagocíticas tienen receptores específicos para moléculas IgG, para las moléculas de subtipos IgG1, IgG2 y IgG3, pero no tienen para IgM; por lo tanto, el receptor Fc induce proceso destructivo, solamente cuando las moléculas IgG, están pegadas a los hematíes en presencia de las células fagocíticas. En cambio los anticuerpos IgM fijan complemento mucho más fácilmente que la IgG, los dos sitios de unión para C1q, están presentes en la molécula, por eso es que el complemento juega un rol primario en la destrucción de los hematíes, en el caso de los auto-anticuerpos fríos (1) (2).

La madre con AHA puede establecer el pasaje trasplacentario de autoanticuerpos IgG al feto, induciendo anemia hemolítica intrauterina o neonatal. En el caso de las aglutininas frías, el antígeno puede ser uno de los siguientes: teniendo como expresión ABH (antígeno-i), como una rama de la molécula del antígeno (antígeno-I), oligosacáridos existentes en las glicoproteínas (antígeno Pr) y raramente polisacáridos dializados.

Desde que la rama de la enzima responsable para el antígeno I, no es activada hasta después del nacimiento, las células del cordón solo expresan el antígeno i, mientras las células rojas del adulto expresan el antígeno I.

La interacción del anticuerpo y el antígeno son reversibles y el grado de unión dependerá de las fuerzas que interactúan entre ellos dos, por ejemplo dependiendo de la actividad molecular que ocurre a altas temperaturas, lo que permite fácilmente separarlos.

Las aglutininas frías de anti-I o anti-i, son sorprendentemente similares en la estructura del sitio de unión del antígeno. Estos anticuerpos, todos ellos reaccionan con anticuerpos monoclonales, que identifican el producto de VH4-34 (VH4-21) en el segmento del gen (3).

Otros anticuerpos monoclonales (anticuerpos del sistema anti Rh), han mostrado el uso del mismo segmento del gen, para la porción variable de la cadena pesada y puede entonces tener

actividad contra las aglutininas frías, la característica que lleva, a tal actividad es una relativa hidrofobicidad, y se ha demostrado por estudios detallados, una mancha hidrofóbica en la región de la estructura I, la que contribuye con una importante unión del antígeno al polisacárido.

Las aglutininas frías son incapaces de aglutinar los hematíes a temperaturas por encima de 30°C, pero crecen en dos direcciones, ambas tal vez, debidas en parte al hecho que las células "B" utilizan el gen VH4-34, segmento normalmente representado, en un gran porcentaje de la población adulta (6 a 13 %, de todas las células B maduras). Estas células, probablemente tienen títulos de (< 1/10) de aglutininas frías, que pueden ser encontradas en el suero de individuos normales.

Por ejemplo, anticuerpos monoclonales usualmente en títulos moderados, no son suficientes para causar hemólisis significativa en la Mononucleosis Infecciosa (MNI) (con especificidad anti-i), *Micoplasma* con especificidad (anti-I) y en menor grado en Citomegalovirus y Herpes Zóster.

Los anticuerpos fríos monoclonales son expresión de una paraneoplasia (gamopatía monoclonal benigna) o neoplasia inmunológica como LLC y una variedad de linfomas. Se ha reportado trisomía parcial o completa del cromosoma 3, en pacientes con aglutininas frías que progresan a trastornos linfoproliferativos (4).

Se han reportado además pacientes con anemia hemolítica autoinmune que no reaccionan con la antiglobulina del suero, probablemente la concentración del anticuerpo resulta muy baja para la detección, sin embargo, estas pequeñas concentraciones de anticuerpos son capaces de producir hemólisis.

El anticuerpo de Donath-Landsteiner, de la hemoglobinuria paroxística a frigori, se produce como una reacción cruzada del anticuerpo a un antígeno de *treponema pallidum*, la que fue frecuentemente vista en sífilis secundaria o terciaria, ahora es muy rara. Este anticuerpo es más comúnmente encontrado en niños, como una respuesta a infecciones virales o como respuesta a inmunizaciones, igualmente en la trombocitopenia inmune, en estos casos no persiste, pero el síndrome clínico puede ser severo y causar la muerte.

Clasificación

I. En base a la temperatura a la cual reaccionan:

- 1) Auto anticuerpos calientes, con su máxima actividad a los 37°C
- 2) Auto anticuerpos fríos, los que reaccionan por debajo de los 37°C
- 3) Mixtos, fríos y calientes

II. En base a su asociación con otra enfermedad o ausencia de ella

- 1) Anemia hemolítica auto inmune primaria o idiopática
- 2) Anemia hemolítica autoinmune secundaria
 - i. Asociada con enfermedades linfoproliferativas (linfomas)
 - ii. Asociada con enfermedades reumáticas, particularmente LED
 - iii. Asociada con infecciones
 - iv. Asociada con otros tumores (ovario)
 - v. Asociada con ciertos desórdenes inflamatorios crónicos (colitis ulcerativa)
 - vi. Asociada con ciertas drogas (alfa metil dopa)

Epidemiología

Estimados de la frecuencia de AHA primaria es de más o menos, entre 20 a 50 % de todos los tipos de anemias hemolíticas autoinmunes. En forma general la AHA puede ser considerada como secundaria:

- 1) Cuando la AHA y la enfermedad subyacente ocurren juntas, con gran frecuencia pueden ser estimadas por solo un cambio.
- 2) Cuando la AHA revierte simultáneamente con la enfermedad asociada.
- 3) Cuando la AHA y la enfermedad asociada están relacionadas por evidencias inmunes.

Los autoanticuerpos relacionados con la temperatura para actuar pueden dividirse en tres grupos a) autoanticuerpos calientes con actividad exclusivamente hemolítica a 37°C, b) autoanticuerpos fríos o crioglobulinas que tienen capacidad aglutinante y hemolítica y c) autoanticuerpos que se adhieren a la membrana del hematíe a baja temperatura produciendo hemólisis a temperatura corporal a este tipo de anticuerpo se le conoce como Donath-Landsteiner.

Estas aglutininas frías pueden unirse a la superficie de los hematíes, en los vasos de las extremidades, generalmente cuando la temperatura varía entre 28° y 31°C.

Impidiendo el flujo de hematíes y causando Acrocianosis (coloración violácea permanente de manos y pies, con dolor ligero pero sin alteraciones tróficas) y además pueden activar el complemento.

Etiología de los anticuerpos calientes

La etiología es desconocida, pero son las formas más comunes de anemia hemolítica autoinmune, los anticuerpos que median la destrucción de los hematíes son predominantemente IgG, pero no exclusivamente, estas globulinas poseen una alta afinidad para unirse a los hematíes a 37°C.

La anemia hemolítica autoinmune ha sido diagnosticada en todas las edades, desde infantes a mayores de edad. La mayoría de los pacientes están sobre los 40 años y con un pico de incidencia en la séptima década, esta distribución etárea probablemente refleja en parte la incrementada frecuencia de trastornos linfoproliferativos en esta etapa de la vida.

Patogénesis

Los eritrocitos con anticuerpos de la AHA son patogénicos. Los autoanticuerpos de una madre con AHA, pasan la barrera trasplacental y puede inducir anemia hemolítica intrauterina o anemia hemolítica neonatal.

En las AHA los pacientes son portadores de anticuerpos IgG con escasa capacidad para activar el complemento, predominando las IgG 1 y IgG 3. Por su característica de ser incompletos no son capaces de producir aglutinación espontánea. Los eritrocitos son atrapados por los macrófagos en los cordones de Billroth del bazo y en menor proporción en el hígado por las células de Kupffer. En la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, las moléculas IgG cubren la superficie de los eritrocitos y después de múltiples pasajes de estos

eritrocitos a través del bazo son removidos secuencialmente y la membrana eritrocitaria, disminuye por esta pérdida de superficie produciendo los esferocitos. Cuando los eritrocitos están marcados por IgG y complemento C3b/C3bi, parece que actúan cooperativamente como opsoninas mejorando la fagocitosis. En adición las actividades citotóxicas de los macrófagos y linfocitos, pueden jugar un rol en la destrucción de los eritrocitos.

Clínica de la anemia autoinmune por anticuerpos calientes

Este tipo de anemia hemolítica es asociada con un test de Coombs positivo, ocurre en ambos sexos y en todas las edades, la hemólisis puede ser de ligera a severa con una presentación usualmente aguda, existiendo formas agudas y formas insidiosas crónicas.

Los síntomas son generalmente lentos e insidiosos en algunos pacientes y pueden llevar varios meses de enfermedad, cuando concurren a consulta, pero también pueden presentar un cuadro de inicio agudo presentando severa anemia e ictericia, con un período de inicio de pocos días, y cuando hay una enfermedad de fondo, los síntomas de esta enfermedad puede preceder a las manifestaciones hematológicas.

En los pacientes con AHA idiopática, con ligera anemia, el examen clínico puede ser normal, pacientes con relativa severidad de anemia hemolítica pueden presentar moderada esplenomegalia. Sin embargo, en los casos graves, particularmente de inicio agudo, los pacientes presentan: fiebre, palidez, ictericia, hepato-esplenomegalia, adenopatías, taquicardia, angina o falla cardíaca dependiendo de la edad.

El pronóstico y la supervivencia, generalmente dependerá de si es primaria o secundaria a otra enfermedad.

Hallazgos de laboratorio

La anemia varía de severa a moderada., con incremento de reticulocitos, test de Coombs directo positivo, y como se ha señalado anteriormente pueden tener negatividad del test de la antiglobulina. Ocasionalmente pueden presentar leucopenia y neutropenia. Las plaquetas usualmente son normales, raramente se asocian: trombocitopenia inmune con anticuerpos calientes. Salvo el caso del Síndrome de Evans, pero en esos casos los anticuerpos de plaquetas y hematíes son aparentemente distintos.

En el estudio de la lámina se encuentra: policromatofilia, esferocitosis. La MO revela hiperplasia eritroide. Existe aumento de la bilirrubina indirecta e incremento de DHL.

La severidad de la anemia varía desde ligera a muy severa, la explicación para la anemia moderada puede ser dada por un mecanismo compensatorio de la MO, pero cuando el grado de destrucción es severo, la MO es incapaz de compensar el déficit.

En todos los casos existe reticulocitosis que estará en relación con la magnitud de la destrucción de los eritrocitos a mayor destrucción será más elevada, hay incremento de bilirrubina indirecta e incremento de DHL.

La MO será hiperactiva en la serie eritroide mostrando hiperplasia de esta serie con algunos cambios megaloblásticos, en relación al tiempo de evolución de la enfermedad por consumo de ácido fólico.

En la sangre periférica se observa policromasia y se pueden encontrar esferocitos en una

proporción variable, por eso se denomina también anemia hemolítica no esferocítica, para diferenciarla de la esferocitosis hereditaria.

Tratamiento de las AHI por anticuerpos calientes

La severidad de la anemia y la agudeza del inicio tendrán sus repercusiones clínicas, en el caso que el desarrollo de la anemia se produzca sobre largos periodos, el organismo tendrá el tiempo suficiente para desarrollar los mecanismos compensatorios, estos casos pueden no requerir transfusiones de sangre.

Las transfusiones pueden tener el inconveniente del corto período de vida de las células transfundidas y el de la compatibilidad. Por eso, durante la transfusión el paciente debe ser monitoreado para encontrar los signos de reacción a la transfusión, lo que obligará a la suspensión de la misma.

La terapia con glucocorticoides ha reducido la mortalidad de aquellos casos con severa anemia hemolítica por anticuerpos calientes. La prednisona y la dexametasona han demostrado disminución en la expresión del receptor Fc, hecho que logra disminuir la fagocitosis de los hematíes marcados con IgG. (5).

Los corticoesteroides, disminuyen la marcada hemólisis en casi dos tercios de pacientes y en un 20 % entran en completa remisión. La mayoría de pacientes son controlados con dosis de prednisona entre 60 y 100 mg /día, pero estas dosis altas generalmente deben ser administradas por 10 a 14 días, cuando el hematocrito se estabiliza, se comienza a disminuir la dosis, pudiendo disminuirse 5 miligramos en cada semana hasta llegar a una dosis de 15 a 20 miligramos día. Esta dosis debe ser administrada por dos a tres meses después del inicio de la hemólisis.

La esplenectomía debe ser considerada en un tercio de los pacientes con AHI por anticuerpos calientes, cuando sus necesidades de Prednisona son dosis mayores a 15 mg/día, para mantener un nivel aceptable de hemoglobina, estos pacientes son candidatos a la esplenectomía y al producirse la remoción del bazo, se suspende el principal lugar de destrucción de los hematíes.

Los resultados esperados de la esplenectomía son variables, generalmente 2/3 de los pacientes tienen remisión parcial o completa, sin embargo, el grado de recaída es alto. Muchos de estos pacientes posteriormente requieren de terapia con prednisona.

También, se usan drogas inmunosupresoras, drogas citotóxicas tales como la ciclofosfamida, 6-mercaptopurina o 6-tioguanina, con la finalidad de suprimir la síntesis de los anticuerpos, sin embargo, la terapia por inmunosupresión no tiene aceptación universal, pero puede ser empleada en los casos de falla a los glucocorticoides y a la esplenectomía.

Se ha usado también la plasmaféresis, pero su uso es controversial. Puede también emplearse la combinación de prednisona y andrógenos, porque se ha comunicado que puede acortar el uso de la prednisona, lo que puede resultar en una ventaja.

Los pacientes con anticuerpos calientes, su evolución clínica es impredecible y pueden seguir un curso de recaídas y remisiones, la respuesta a la prednisona es un buen pronóstico para el paciente. Durante la evolución de la enfermedad, pueden presentarse episodios de trombosis venosas profundas e infartos esplénicos. El promedio de mortalidad varía entre 10 a 30 %.

Estudios Serológicos

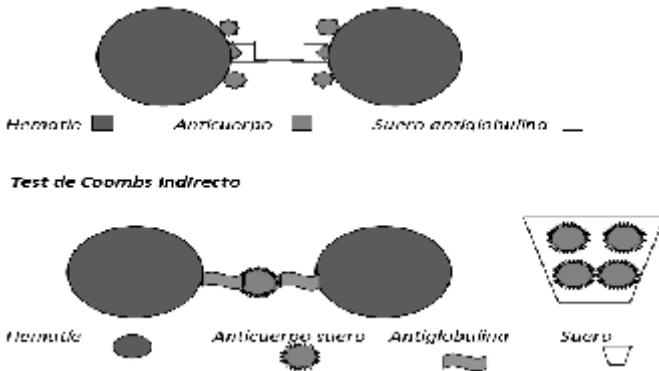
Para establecer el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunes, es necesario demostrar la positividad de un test de Coombs en los eritrocitos. Este es un test de aglutinación, que detecta anticuerpos incompletos de tipo IgG o bien fracciones de complemento, adheridos a los glóbulos rojos, que fallan para aglutinar. Los preparados comerciales contienen anticuerpos anti-gamma y anti-complemento.

Es un test ampliamente usado en inmunohematología, tanto en enfermedades hemolíticas del recién nacido, como en test de compatibilidad, en busca y titulación de aloanticuerpos: en variantes débiles de ciertos antígenos (Du).

Existen dos tipos de test: a) antiglobulina directo que descubre los anticuerpos adheridos a los hematíes y b) antiglobulina indirecto determina los anticuerpos en el suero. Figura 1.

Hay tres tipos de posibilidades que detectan un test de antiglobulina positivo 1) que los eritrocitos estén cubiertos por inmunoglobulina IgG 2) que los eritrocitos estén cubiertos por inmunoglobulina IgG y componentes del complemento y 3) los eritrocitos cubiertos con componentes del complemento.

Test de Coombs Directo e Indirecto



Síndromes criopáticos

Historia Síndromes criopáticos

La hemoglobinuria paroxística afrigore fue conocida como un grupo, que abarcaba distintas entidades clínicas en 1872. Como en el caso de la asociada a sífilis, las aglutininas fueron descritas por 1904 por Landsteiner, el anticuerpo de Donath y Landsteiner, es el que se halla comúnmente en niños después de infecciones virales o inmunizaciones.

En 1918, Clough y Richert, encontraron aglutininas frías en pacientes con neumonía. En 1925 y 1926 Iwai y Mei-Said, reportaron dos pacientes con aglutininas frías y fenómeno de Raynaud. Durante la década del 40 al 50, se fue estableciendo la importancia patogénica de las aglutininas frías y la anemia hemolítica, en 1953, se definió la diferencia entre éste síndrome y otros síndromes hemolíticos adquiridos.

Los síndromes hemolíticos criopáticos son causados por autoanticuerpos que se unen a los hematíes a temperaturas inferiores a la del cuerpo, las aglutininas frías, pueden ser divididos en a) mediados por aglutininas frías y b) mediado por hemolisinas frías.

En la mayoría de casos de anemias hemolíticas inmunes por anticuerpos calientes, estas ocurren extravascularmente en asociación con anticuerpos IgG en la superficie de los eritrocitos. Son raros los síndromes que incluyan anticuerpos IgG, que causen directamente hemólisis intravascular, tal como la hemoglobinuria paroxística a frigore, también son raros los síndromes hemolíticos extravasculares causados por IgM policlonal o monoclonal, los anticuerpos que se demuestran por la aglutinación de los hematíes a menos 3°C, son llamados anticuerpos fríos (6).

La enfermedad por aglutininas frías, está altamente asociada con enfermedades linfoproliferativas y gammopatías monoclonales y su manejo difiere sustancialmente de aquellas anemias hemolíticas autoinmunes asociadas con anticuerpos calientes.

Clasificación de los síndromes criopáticos

I. Medrados por aglutininas frías

- 1) Enfermedad por aglutininas frías idiopática (primaria)
- 2) Enfermedad secundaria por aglutininas frías
 - 1.-Posterior a infecciones (Mononucleosis Infecciosa, Micoplasma Neumoniae)
 - 2.-Asociada con enfermedades linfoproliferativas de células B

II. Mediadas por hemolisinas frías

- 1) Idiopática primaria hemoglobinuria paroxística a frigore muy rara.
- 2) Secundaria
 - I. Anemia hemolítica de Donath-Landsteiner, usualmente asociada con síndromes virales agudos en niños (relativamente común).
 - II. Sífilis terciaria o congénita en adultos (muy rara).

Características de la hemólisis por aglutininas frías

La hemólisis por aglutininas frías es causada por anticuerpos monoclonales, fueron señalados en 1957 (7). Estas fueron las primeras proteínas monoclonales que mostraron tener actividad de anticuerpo.

Las aglutininas frías son frecuentemente encontradas en el suero de los adultos normales. Algunos estudios han indicado que la anemia hemolítica por anticuerpos fríos ocurre en 1/100,000 personas con un pico de edad en la séptima década de la vida.

Las enfermedades por aglutininas frías son menos comunes que las anemias hemolíticas por anticuerpos calientes, corresponden a solo el 10 a 20 %, de todas las anemias hemolíticas autoinmunes. Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres, no existen factores genéticos ni raciales que influyan en la patogénesis de la enfermedad.

En la mayoría de los casos estos síndromes por aglutininas frías, la hemólisis ocurre extravascularmente y es asociada con anticuerpos IgM fijando complemento, unidos a la superficie de los eritrocitos. Raros síndromes incluyen anticuerpos IgG que causan hemólisis intravascular, tal como la hemoglobinuria paroxística a frigori. También hay casos aunque raros de hemólisis extravascular causados por IgM policlonal o monoclonal. Los anticuerpos que demuestran aglutinación a menos de 30°C, son llamados anticuerpos fríos (8).

Los anticuerpos IgM policlonales son generalmente encontrados post infección y los monoclonales en la clásica enfermedad por aglutininas frías.

Estudios citogenéticos en pacientes con enfermedad por aglutininas frías, se a encontrado trisomía 3 y t(8,22) un reflejo de la asociación con enfermedades linfoproliferativas (9). Las aglutininas frías se describen asociadas con enfermedades linfoproliferativas y gammopatías monoclonales IgM.

Este tipo de hemólisis tiene un pico a nivel de la séptima década. Los anticuerpos pueden ser policlonales, post infección o monoclonales en la enfermedad primaria.

La enfermedad policlonal generalmente es asociada con infecciones virales, siendo más comunes en los niños y es usualmente autolimitada, vista en la infección por micoplasma pneumoniae y mononucleosis infecciosa.

La mayoría de pacientes con anemia hemolítica por aglutininas frías tienen anemia crónica con o sin ictericia, los casos agudos pueden tener hemoglobinuria.

La mayoría de las aglutininas frías son incapaces de aglutinar los hematíes a temperaturas por encima de los 30°C. Esta característica, es denominada amplitud térmica, que varía de paciente a paciente en su capacidad de aglutinar los hematíes. Generalmente, los pacientes con alta amplitud térmica tienen un mayor riesgo, para desarrollar enfermedad por aglutininas frías. La patogenicidad de las aglutininas frías es dependiente de su habilidad para unirse a los hematíes y activar el complemento.

Las aglutininas frías pueden unirse a los hematíes en las venas superficiales de las extremidades, donde la temperatura varía entre 28 y 31°C, aglutinándose y produciendo la acrocianosis, las aglutininas de isotipo IgA, que no fijan complemento causan acrocianosis pero no hemólisis. La acrocianosis (coloración violácea permanente de manos y pies con ligero dolor pero sin alteraciones tróficas) y otros fenómenos vasoclusivos, mediados por las aglutininas frías, afectan dedos de manos y de pies, nariz y orejas. La hemólisis que ocurre en los procesos infecciosos como Micoplasma y mononucleosis infecciosa, son hemólisis autolimitadas a un período de 1 a 3 semanas. Otros hallazgos físicos son variables, dependiendo de la enfermedad asociada, la esplenomegalia está más directamente asociada con enfermedades linfoproliferativas.

Diagnóstico de la enfermedad por anticuerpos fríos

La anemia, en la enfermedad por aglutininas frías puede ser de ligera a moderada, sin embargo algunos pacientes pueden presentar niveles de hemoglobina de 5 a 6 gramos/decilitro, encontrándose en la sangre periférica policromatofilia, puede existir esferocitosis, y autoaglutinación que se aprecia en el extendido de sangre periférica.

Las aglutininas frías son fácilmente detectadas, porque la IgM aglutina directamente a los hematíes; tres características deben ser determinadas especificidad, título y amplitud térmica, las que son hechas por técnicas estándares.

El test de Coombs con anti-IgG, es negativo, porque el anticuerpo se elude de las células, durante su preparación. El test de Coombs indirecto, es también usualmente negativo, como también ocasionalmente positivo. La sensibilidad del test puede ser incrementada con el uso de células del paciente con HPN, las cuales son más sensitivas a la acción hemolítica del complemento.

La mejor técnica, generalmente disponible es el uso de anti-IgG marcada (radioactiva) la cual es pegada a 4°C, pero removida a 37°C. Muchos pacientes con anemia hemolítica inexplicable, probablemente tienen una anemia hemolítica por aglutininas. El grado de hemólisis difiere entre los pacientes, porque los anticuerpos responsables son altamente variables. En las aglutininas frías, el título y la amplitud térmica son los datos más importantes en la determinación de hemólisis.

Las crioglobulinas pueden ser clasificadas en tres subgrupos de acuerdo a su composición inmunoquímica. El tipo I está compuesto de una Ig monoclonal usualmente IgM y ocurre en el 10 a 15% de los pacientes con crioglobulinemia, preferentemente encontrada en pacientes con trastornos linfoproliferativos. La crioglobulinemia monoclonal es usualmente asintomática, cuando presenta manifestaciones clínicas incluyen acrocianosis fenómeno de Raynaud y gangrena.

El tipo II y Tipo III, son complejos inmunes compuestos policlonales IgG y mono o policlonal IgM respectivamente.

El Tipo II crioglobulinemia mixta, ocurre entre el 50 a 60% de pacientes con crioglobulinas. La IgM monoclonal, casi siempre contiene cadenas ligeras kapa y presentan anticuerpos con factor reumatoide.

El Tipo III crioglobulinemia mixta, se presenta en el 30 a 40% de los pacientes con crioglobulinemia. Las crioglobulinemias mixtas pueden ser asociadas con diferentes infecciones, enfermedades inmunológicas y neoplásicas.

Los anticuerpos IgM que producen anemia hemolítica pueden ser policlonales postinfección, o monoclonales en la clásica enfermedad por aglutininas frías. El tipo monoclonal con tendencia a asociarse con infecciones virales, más comunes presentes en niños, usualmente de actividad limitada y se resuelven espontáneamente, y son asociadas a Mycoplasma pneumoniae y Mononucleosis Infecciosa.

En el caso la enfermedad por aglutininas frías, la molécula de IgM fija complemento en la superficie de las células rojas, sin embargo la IgM no se une a la superficie del eritrocito, a pesar de la presencia de complemento en la superficie del eritrocito, la hemólisis intravascular es rara, diferenciando la enfermedad por aglutininas frías de la hemoglobinuria paroxística a frigore en la cual el complemento fija anticuerpo (usualmente IgG) causando la activación de la cascada del complemento y lisis del eritrocito. En la enfermedad por aglutininas frías, el complemento fijado al eritrocito el anti IgG cubre al eritrocito, como en la hemólisis por anticuerpos calientes.

Rasgos Clínicos

Los síntomas son prominentes durante el paroxismo, que se produce minutos o horas después de la exposición al frío, apareciendo dolor en espalda o piernas, calambre abdominal, cefalea, generalmente acompañada de escalofríos y fiebre y la orina presenta hemoglobinuria.

Tratamiento de la enfermedad por aglutininas frías

El tratamiento primario de cualquier síndrome por aglutininas frías, es mantener al paciente con calor. En el caso de aglutininas frías IgM, la producción de anticuerpos no es suprimida por prednisona, agentes alkilantes, interferón y análogos nucleósidos de la purina o aféresis (10). Sin embargo en algunos casos la producción de anticuerpos puede ser suprimida por quimioterapia. Más recientemente se usa el CD20 Rituximab y también el uso de Fludarabina encontrándose algunos beneficios (11).

Hemoglobinuria paroxística a frigore de Donath-Landsteiner

La hemoglobinuria paroxística a frigore es una enfermedad rara en adultos, de tipo hemolítico auto inmune, caracterizada por episodios recurrentes de hemólisis, siguiendo a la exposición al frío. Esta forma de anemia hemolítica ocurre más comúnmente en niños o adultos jóvenes, como una hemólisis aguda autolimitada, siguiendo a procesos infecciosos agudos virales.

Donath y Landsteiner describieron este anticuerpo que lleva su nombre y es de tipo IgG más comúnmente encontrado en niños después de una inmunización viral. La cual es generalmente transitoria, pero puede haber casos recurrentes.

Los anti IgM que producen la anemia hemolítica pueden ser policlonales postinfección y monoclonales en la clásica enfermedad por aglutininas frías.

Hallazgos de laboratorio

La orina puede ser roja oscura o marrón, debido a la presencia de hemoglobina o metahemoglobina respectivamente, la hemoglobina cae rápidamente durante el ataque agudo. Pueden encontrarse, reticulocitosis, hemoglobinemia y hiperbilirrubinemia. El complemento en el suero usualmente está disminuido durante el episodio agudo. El test de Coombs directo positivo al igual que el test de Donath-Landsteiner.

El tratamiento de soporte y la corticoterapia generalmente llevan a la recuperación total (12).

Bibliografía

1. Te Velde AA, de Waal Malefijt R, Huijbens RJ, de Vries JE, Figdor CG. IL-10 stimulates monocyte Fc gamma R surface expression and cytotoxic activity distinct regulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by INF-gamma, IL-4 and IL-10. *J Immunol* 1992; 149: 4048-4052.
2. Pascual V, Victor K, Spellerberg M, et al. VH restriction among human cold agglutinins. The VH4-21 gen segment is required to encode anti-I and anti-I specificities. *J Immunol* .1992; 149:2337-2344.

-
3. Michaux L, Dierlamm J, Wlodska I, et al. Trisomy 3 is a consisted chromosome change in malignat lymphoproliferative disorders preceded by cool agglutinin disease. Br J Haematol 1995; 91: 42
 4. Nordaagen T. Two cases of paroxysmal cold hemoglobinuria with a Donath-Landsteiner antibody reactive by the indirect antiglobulin test using anti-IgG. Transfus. 1985; 31: 142-144.
 5. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 2002; 69: 258-271.
 6. Gertz MA. Cold Hemolytic Syndrome Hematology 2006; (1):19:1-8.
 7. Dacie JV, Crookston JH, Christenson WN. Incomplete cold antibodies role of complement in sensitization to antiglobulin serum by potentially haemolytic antibodies. Br J Haematol. 1957;3: 77-87.
 8. Chong WJ, Chen J, Lim S, Chong SM, et al. Translocations (8;22) in cold agglutinin disease associated with B cells lymphoma. Cancer Genet Cytogenet. 2004; 152: 66-69.
 9. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome Blood 1980; 56: 409-416.
 10. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: A prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103: 2925-2938.
 11. Jacobs A. Cold agglutinin hemolysis responding to fludarabine therapy. Am J Hematol 1996; 53: 279-280.
 12. Evans-Jones G, Clough V. Recurrent paroxysmal cool haemoglobinuria/Donath Landsteiner. Transfus Med 2004; 14: 325.

Anemias hemolíticas inmunomedicamentosas

Las drogas que inducen anemia hemolítica son raras, y requieren de un estudio en laboratorios especializados para poder tener una afirmación positiva que confirme el diagnóstico.

Las drogas más frecuentemente asociadas con anemia hemolítica son: Penicilina, Ampicilina, Cefalotina, ceftriaxone y piperacilina, son más comunmente asociados a antígenos droga dependiente, que pueden ser detectados solamente en presencia de la droga. También puede ser anticuerpos droga independientes, tales anticuerpos no necesitan de la presencia de la droga para obtener reacciones in vitro (fludarabina), en estos últimos casos, la droga afecta al sistema inmune, causando la producción de anticuerpos eritrocitarios, las manifestaciones clínicas y de laboratorio son idénticas a la anemia hemolítica autoinmune y la remisión es asociada con la discontinuidad de la droga (1).

La producción de anemias hemolíticas, por drogas ha sido calculada en 1 x 80,000 pobladores (2).

En 1967 fueron implicadas 13 drogas, en 1980 32 drogas, 2007 se reportaron 125 drogas. De estos tres grupos de drogas, el 42% fueron antibióticos, 15% fueron antiinflamatorios y 11% fueron antineoplásico (3). Dentro de los antibióticos más frecuentemente implicados están: Cefotetan, Ceftriazone, Piperacina

Las drogas pueden causar injuria immune a los eritrocitos, por tres mecanismos a saber a) por hapteno, antibióticos como la penicilina b) neo antígenos, complejos ternarios, como la aspirina y c) autoinmune, como la alfa-metil-dopa.

Mecanismo autoinmune, en este caso la droga actúa sobre el sistema inmune, provocando la formación de anticuerpos que actúan directamente contra la membrana del eritrocito, prototipo de esta acción la alfa-metil-dopa, en estos casos los auto anticuerpos, son indistinguibles de los anticuerpos vistos en las anemias hemolíticas autoinmunes, que causa anticuerpos contra los eritrocitos en cerca del 15% de pacientes que reciben la droga, pero solo 0,5% a 1% desarrollan anemia hemolítica

Mecanismo de hapteno, involucra una unión covalente de la droga a la membrana del eritrocito y se une a un anticuerpo anti-droga, sin que contacte con alguna estructura del eritrocito, opsonizando al eritrocito, para ser destruido por los macrófagos del bazo, el prototipo de este mecanismo, es la penicilina, pero su efecto se produce cuando el medicamento se administra en dosis elevadas.

El mecanismo de complejos ternarios, es caracterizado por la formación del complejo inmune tri-molecular, consistente en droga, membrana eritrocitaria y antígeno, la destrucción ocurre intravascularmente, con la activación de la secuencia del complemento. Los antígenos involucrados, en la absorción hapteno/droga y complejos ternarios, son drogas dependientes, desde que la droga debe estar presente con el eritrocito y el anticuerpo.

.En los últimos 40 años se han descrito casi diez veces un mayor número de casos de anemias hemolíticas relacionados con drogas.

Durante la década del 1970, el 67% de los casos correspondía a la metildopa en el 2008, no hay casos por esta droga, el Cefotetan de 0% se ha incrementado a 54%, ceftriaxone de 0% a 13%, Piperacilina de 0% a 9%, dentro del mismo periodo se han reportado 99 casos por cefalosporinas con 18 casos fatales (4).

Dentro de los metales capaces de producir hemólisis, se encuentra el arsenico

Bibliografía

1. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology*.2009; 1:73-82.
2. Petz LD, Garratty G. Immune Hemolytic Anemias. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.2004:261-317.
3. Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune hemolytic anemia *Immunohematology*.2007; 23:105-119.4.
4. Petz LD, Garratty G. Immune Hemolytic Anaemias 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004: 261-317.

Anemia hemolítica microangiopática

Las anemias hemolíticas microangiopáticas agrupan a trastornos crónicos, que se caracterizan por la fragmentación de los eritrocitos como consecuencia de un fenómeno de fondo, que presentan los capilares y las arteriolas, en donde se han depositado compuestos de fibrina y plaquetas, formando una especie de malla por las cuales circulan los eritrocitos debido a la fuerza del flujo sanguíneo, los eritrocitos al atravesar estas redes se fragmentan dando como consecuencia la anemia hemolítica microangiopática.

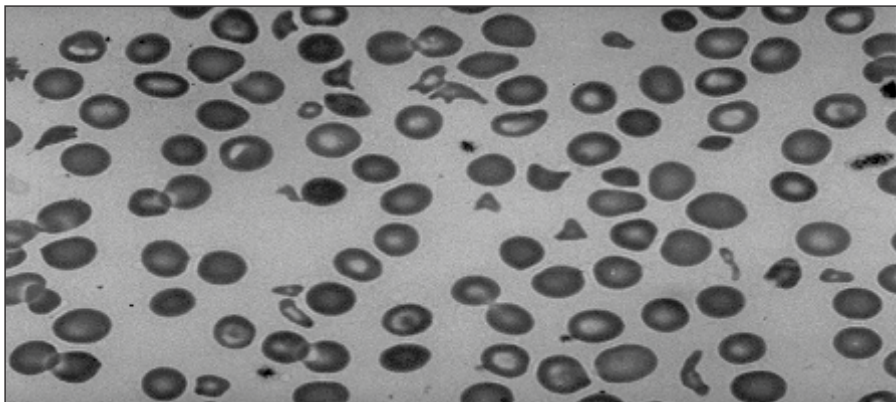
Etiología y patogénesis

En determinadas circunstancias, los eritrocitos al ser forzados por el flujo sanguíneo, a través de estas mallas de fibrina-plaquetas, algunos eritrocitos son liberados fragmentados, adquiriendo sus membranas diversas formas.

La fragmentación de los eritrocitos por el "shear-stress". No solo es la única explicación, también es posible que los eritrocitos jóvenes puedan pegarse a las células endoteliales, por la asociación con las integrinas de los eritrocitos, expresada en moléculas de adhesión como VCAM-1 (1).

Otro mecanismo molecular para lograr pegar los eritrocitos al endotelio, es explicado por la interacción de los multímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand, como puentes entre las integrinas presentes en los eritrocitos y las células endoteliales, los eritrocitos, adheridos son luego fragmentados por la fuerza de "shear-stress" que existe en la microcirculación.

Este es un proceso secundario, porque se encuentra en diversas patologías, como por ejemplo en el cáncer, presentándose en casi el 5% de todos los casos, su presencia nos habla de un proceso diseminado. En el embarazo, puede acompañar a ciertas complicaciones cómo: pre eclampsia, la eclampsia y placenta previa y en los síndromes urémicos hemolíticos y la púrpura trombótica trombocitopénica.



Anemia hemolítica microangiopática

Clasificación de las microangiopatías

Primaria

- Síndrome urémico hemolítico
- Síndrome de HELLP
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Secundaria

- Infecciones (HIV)
- De causa obstétrica (eclampsia)
- Malignidades adenocarcinomas (digestivo, mama y pulmón)
- Drogas Ticlopidina, agentes neoplásicos
- Trastornos inmunológicos
- Malformaciones congénitas (Síndrome de Kasabach-Merrit)

Síndrome urémico hemolítico

En realidad, hay dos entidades clínicas relacionadas, el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombótica trombocitopénica, ambos son prototipos de la anemia hemolítica microangiopática, las que son acompañadas de trombocitopenia y trombosis de los vasos pequeños de varios órganos, principalmente del riñón y sistema nervioso central.

Estos pacientes clínicamente presentan: a) anemia hemolítica microangiopática b) trombocitopenia c) síntomas y signos neurológicos d) anomalía de la función renal, estos datos corresponden a una clásica revisión realizada en 1966, en el PTT, se demostraron trombos hialinos en el 93 % de los casos (2).

Etiología y patogénesis

Los rasgos patológicos comunes del SHU y PTT sugieren un mecanismo común, se postula y es consistente la hipótesis de que el factor de von Willebrand es anormal, éste es el elemento central en la formación del trombo de plaquetas, el FvW es una glicoproteína multimérica, sintetizada a nivel endotelial y en los megacariocitos y es liberada al plasma y subendotelio.

En este síndrome, al segregar multímeros de alto peso molecular: los multímeros segregados, debido al largo que poseen pueden aglutinar directamente a las plaquetas.

En los pacientes con PTT y SHU, los estudios inmunohistoquímicos de trombos de plaquetas, han demostrado que ellos son ricos en FvW (FvW) y contienen menos fibrina, siendo diferentes a los coágulos de la CID, ricos en fibrina (3).

El SHU es una enfermedad grave, propia de la edad infantil o de personas jóvenes, pero rara en adultos. Aunque se ha descrito diferentes formas clínicas (epidémica, idiopática y asociada a otros procesos) el SHU obedece generalmente a una lesión localizada, generalmente a nivel del riñón, pero que puede afectar otros órganos como: hígado, páncreas y cerebro.

La lesión del riñón consiste en congestión, infarto y trombosis hialina de las pequeñas arteriolas y capilares glomerulares (4).

Manifestaciones clínicas

Casi el 75 % de casos de SUH tienen su inicio en una infección por E. Coli, con afectación del aparato digestivo en un 90% de casos y en un 10% de problemas respiratorios altos.

Los criterios diagnósticos, tanto para SUH y PTT, son los siguientes: Anemia hemolítica microangiopática en el 100%, trombocitopenia 100%, síntomas neurológicos 63 %, enfermedad renal 59 % y fiebre 24 % (5).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico si bien es cierto, es esencialmente clínico, pero la presencia de fragmentación de los eritrocitos es un dato importante, apreciándose esquistocitos, es decir eritrocitos de diferentes formas, en pequeños fragmentos, triangulares irregulares, micro esferocitos.

Creatina y BUN se encuentran elevados, incremento de DHL, trombocitopenia y complemento C3 C4 o solo C3 disminuido, además puede presentarse hipocalcemia plasmática.

Tratamiento

Recambio plasmático

Prednisona

Agentes antiplaquetarios, dextrán, aspirina

Esplenectomía

Dada la gravedad del cuadro clínico, se hace imperativo el tratamiento inmediato y mantenimiento en UCI.

Púrpura trombocitopénica trombótica (Enfermedad de Moschowitz)

Este síndrome clínico es similar al SUH, pero menos frecuente, también de extensión diseminada. Es una enfermedad propia de los adultos jóvenes, con pico de incidencia entre 30 y 40 años, con una mayor prevalencia en mujeres, sin embargo, se reportan aunque pocos casos en la infancia (6).

La fisiopatología es también similar al SUH, donde los multímeros de alto peso molecular serían los causantes de la microtrombosis (7).

Los datos clínicos son también similares, el compromiso neurológico cuando está presente, es caracterizado por confusión, obnubilación, afasia, parálisis facial, etc, el tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica, es similar al Síndrome urémico hemolítico. La Púrpura trombótica trombocitopénica, se estudiará en detalle en la parte correspondiente a plaquetas.

Hemoglobinuria de la marcha

La actividad física extenuante puede causar daño traumático de los eritrocitos, con la subsecuente hemólisis y hemoglobinuria o cambios metabólicos que llevan a expandir el volumen del plasma y dar anemia por dilución.

La hemoglobinuria de la marcha, es producida, por largas caminatas sobre terrenos pedregosos, que traumatizan a los eritrocitos que pasan a lo largo de los capilares de las

plantas de los pies, que al impacto del golpe con el suelo, se produce la rotura de los hematíes, apareciendo la hemoglobinuria.

Bibliografía

1. Swerlick RA, Eckman JR, Kumar A, Jeitler M, Wick TM. Alfa 4 beta 1, integrin expression on sickle reticulocytes: vascular cell adhesion molecule-1 dependent binding to endothelium. *Blood*. 1993; 82:1891-
2. Garrido R, Estrella Aguado J, Toll T, Alcorta L y Mateo M. anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia ¿Púrpura trombótica trombocitopénica? *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 54:313-317
3. George JN, Rizvi MA. Thrombocitopenia. En, Williams Hematology (6aed) Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw-Hill. 2001:1495-1539.
4. Forester J. Red cell fragmentation syndromes. En Lee K, Forester J, Lukes J, et al. Eds (10). En: Lee K, Forester J, Lukes J, et al. Eds (10) *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore. Williams & Wilkins 1999: 1305-1328.
5. Rock GA, Shumal KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-396.
6. Garrido R, Estrella Aguado J, Toll T Alcorta L y Mateo M. Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. ¿Púrpura trombótica trombocitopénica. *Anales españoles de Pediatría* .2001;34:313-317.
7. Daghistani DJ, Jiménez J, Moake J, Ledford M, Yunis A. familial infantile thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr hematol Oncol* 1996; 18:171-174.

Anemias hemolíticas infecciosas

Las anemias hemolíticas pueden ser producidas por: protozoos, bacterias y virus. Dentro de la bacterias se cuentan: la septicemia por: *C. welchii*, estreptococos, neumococos, estafilococos, meningococo, *escherichia coli*, salmonella, H influenza, bartonella.

Los protozoos como el plasmodium en sus diversas variedades, producen sintomatologías diferentes, acompañada de anemia hemolítica, por su parasitismo del hematíe, de acuerdo al tipo de plasmodium infectante.

En algunos casos el germen es el motivo principal de la anemia hemolítica, como en el paludismo y verruga peruana y en otros como complicación adicional al cuadro original, por ejemplo en la salmonelosis, brucelosis y hepatitis.

La malaria es probablemente el agente que produce más anemia hemolítica infecciosa alrededor del mundo.

Los gérmenes capaces de causar este tipo de hemólisis son: Bartonella baciliforme, citomegalovirus, hepatitis A y B, salmonella, brucella, virus de la papera, virus de la varicela, virus de Epstein bar, leishmania donovani, etc (1).

La Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión

Uno de los síndromes más importantes, en el curso de esta enfermedad es el síndrome anémico hemolítico, que por su intensidad le imprime un carácter esencial a la evolución de la enfermedad y que en homenaje a Carrión se le conoce como “Anemia de Carrión” o enfermedad de Carrión.

O Herculles, en 1,898 publicaron las primeras observaciones sobre este proceso (2), progresando en el conocimiento de las determinaciones hematológicas, insistiendo en forma particular en las relaciones del cuadro leucocitario y la evolución clínica del proceso.

Monge, en 1915 (3), supone que el síndrome anémico carriónico corresponde al grupo de las ictericias hemolíticas, Aldana en 1920 (4), presenta la evidencia histopatológica de que la anemia de los carriónicos se debe a la gran eritrofagocitosis, la que había sido descrita anteriormente por Strong y Weis, en 1929. Aldana (5) afirma que el síndrome anémico era producido por la parasitación de la bartonella en los hematíes.

En 1948, Urteaga, publica un detallado estudio de la evolución de la anemia en la Enfermedad de Carrión (6).

En 1993, Maguiña (7) presenta nuevas contribuciones al estudio de la enfermedad.

La enfermedad de Carrión o Bartonelosis, es propia de las zonas andinas, ocurriendo predominantemente en algunos valles interandinos, entre altitudes de 1,200 a 3,200 metros, donde se dan las condiciones ecológicas que permiten la presencia del vector *Lutzomyia verrucarum*.

La enfermedad de Carrión, se ve con mayor frecuencia en el Perú, también se ha descrito en Mariño Colombia y en la provincia de Loja en el Ecuador, pero en el Perú existen lugares donde es endémica como en el valle del Rimac y en Ancash en la hoya del río Santa, pero también se encuentra en la región de Cajamarca, Amazonas, Piura, La Libertad, Huancavelica.

Para nosotros resulta muy importante su estudio, ya que el gran aporte lo realizó Carrión, al inocularse la secreción de un verrucoma, sufriendo todo el proceso y que al final ocasionó su deceso, por eso es considerado el héroe de la medicina nacional.

En aquella época pre-carriónica se consideraban dos entidades clínicas, la Verruga peruana y la fiebre de la Oroya y su sacrificio sirvió para unificar ambas entidades en una sola unidad clínica, por tal motivo le corresponde a la enfermedad llevar el nombre de Carrión.

La enfermedad de Carrión es producida por la Bartonella Baciliforme, este nombre deriva de su descubridor el médico peruano Alberto Barton.

El agente trasmisor *Lutzomyias verrucarum* produce la picadura a partir de las seis de la tarde y por la noche, seguido por un periodo de incubación.

Síntomas y evolución

Después de la picadura por la *Lutzomyias*, el germen toma la fase ricketcial en el edontelio y después de un periodo de incubación hasta de 21 días, se inicia un proceso infeccioso, que puede ser insidioso o brusco, con malestar general, escalofríos, fiebre, cefalea, dolores óseos y articulares acompañándose de anemia hemolítica progresivamente severa, en esta etapa los eritrocitos, están parasitados por la bartonella en su forma bacilar, el T/2 de los eritrocitos está muy acortado, cuando la sintomatología infecciosa va decreciendo, los eritrocitos muestran la presencia de bartonella en su forma cocoide, hasta desaparecer los síntomas y la

bartonella, pero localizándose en los tejidos, pueden transcurrir semanas o meses en la que el paciente se queja de dolores articulares, denominándose fase pre eruptiva o intercalar, posteriormente aparece la fase eruptiva, que se puede dar en tres formas de verrucomas: la miliar, la nodular y la mular.

El tratamiento se realiza con antibióticos (8).

Bibliografía

1. Beutler E. Hemolytic anemia due to infections with microorganism. In. Williams Hematology (6aEd). Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, McGraw-Hill. 2001:633-637.
2. Herculles O. La Cron Med .Lima, 1900;17:353,
3. Monge en 1910 (3) “ Monge C. Tesis para Bachiller en Medicina.1910.Fac Med San Fernando
4. Monge C. La Ref Med. 1915; 1.Nº2,5.
“Aldana L. Bacteriología de la Enfermedad de Carrión. Tesis Bachiller. 1929, UNMSM.
5. Urteaga; O. Histo-patogrenia de la anemia de la verruga peruana. 1948, Arch.Peruanos Patolog.Clin. II: 355-389.
6. Maguiña C. Nuevas contribuciones al studio de la Bartonelosis o enfermedad de Carrión. Bol.Soc.Peru.Med. Interna. 1993:6: 68-85
7. Reynafarje C. La verruga peruana o enfermedad de Carrión. La adptación a las grandes Alturas. Concytec. 1990:263-303.

Anemias hemolíticas por agentes físicos o químicos

Una variedad de químicos pueden causar hemólisis, entre los que se cuentan arsénico, plomo, cloratos, cobre, generalmente la hemólisis está asociada con intoxicación, el arsénico, al interactuar con los grupos sulfidrilos puede causar hemólisis. El plomo, inhibe una variedad de enzimas de los eritrocitos, incluyendo varias enzimas del metabolismo de las porfirinas, la anemia es usualmente hemolítica, el cobre, inhibe una variedad de enzimas y catalasas de los eritrocitos, los cloratos producen metahemoglobinemia y cuerpos de Heinz, los insectos, arañas y víboras; poseen venenos, en sus secreciones ya sea a través de picaduras o mordeduras los que generan anemia hemolítica. La picadura de la araña *Loxosceles* desarrollan hemólisis graves, que puede llevar al taponamiento renal, debido a la hemoglobinemia y hemoglobinuria.

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Definición

La HPN es la única anemia hemolítica adquirida, que causa enfermedad progresiva: trombosis y daño orgánico con incremento de la mortalidad debido a un defecto intrínseco del eritrocito, cuya anomalía radica en la membrana, no observándose incidencia familiar, ni aún en gemelos idénticos. Mantiene una relación definida con la anemia aplásica, las plaquetas y los granulocitos, son anormales de manera uniforme en la HPN (1) (2) (3) (4) (5).

La HPN, se caracteriza por la expansión clonal no maligna de una o varias Stem-cell hematopoyéticas, debido a una mutación somática adquirida de gen PIG-A, originando progenies de stem-cell hematopoyéticas deficientes en Glicosil Fosfatidil Inositol (GPI), lo que lleva a hemólisis intravascular crónica, que se presenta en paroxismos, durante los cuales hay un marcado incremento de la hemólisis, que se acompaña de hemoglobinuria y además presencia de eventos trombóticos, particularmente en las venas del sistema porto-hepático (Síndrome de Budd-Chiari).

Epidemiología

La HPN se encuentra en todas las poblaciones, afectando a gente de cualquier edad, no tiene predilección por algún sexo determinado, el 54 %, de los pacientes se encuentran entre los 20 y 40 años. Nunca ha sido reportada como una enfermedad congénita. Se considera que es una enfermedad rara, pero con un grado estimado en 5 a 10 veces menor que la anemia aplásica. (6). La natural historia de la HPN parece diferente comparando los americanos y europeos con los asiáticos/Islas del pacífico y Hispanos (7) (8) (9) (10). Por ejemplo las manifestaciones de falla de MO, son más comunes en Asiáticos/Islas del Pacífico e Hispanos, en contraste la trombosis e infecciones, aparecen con más frecuencia en los pacientes americanos y europeos (11).

Patogénesis

En 1930 Ham y Dacie, revelaron que la hemólisis de los hematíes de la HPN era producida por la presencia de un factor en el suero. Ham en 1937, presentó el estudio sobre el mecanismo de la hemólisis en la HPN, con relación al equilibrio ácido-base (12).

Dacie, estableció en 1949, que la hemólisis de la HPN era debida a una anomalía intrínseca de los hematíes (13).

En 1966 se demostró con la publicación de Ross y col (14) que no todas las células de la HPN eran susceptibles de la hemólisis.

Hartmann y col (15) y Roualt (16), en 1970 y 1978 describen al menos tres poblaciones sensibles a la lisis, ya sea por el ácido o el complemento, describiendo que la primera población es la que reacciona normalmente al complemento y las dos restantes tienen una sensibilidad incrementada al complemento.

Un rasgo remarcable, observado en los pacientes con HPN; cuando se comparan con otros que tienen anemia hemolítica, debidas a otras causas intracorpúsculares, se constata que no todas las células participan en el proceso hemolítico y algunos eritrocitos son cualitativamente normales.

Oni y col (17) basándose en la observación anterior, llevó a definir que los hematíes de la HPN son monoclonales y que las células restantes son policlonales (normales), debido a una mutación somática. Posteriormente se aclaró que las células de la HPN eran deficientes en antígenos de superficie.

La HPN es el único desorden con un clon anormal o con un pequeño número de clones, que se expanden para comprometer casi por entero a las stem-cell hematopoyéticas, pero con la característica que estos clones no tienen ninguna tendencia a la malignidad.

En 1980 se aclaró la existencia de una variedad de antígenos, que se unen a la membrana del hematíe, por su estructura glicolípida. Esta estructura es altamente preservada durante la evolución, con la misma estructura básica, consistente de un fosfatidil inositol, una simple glucosamina, tres manosas y una etanolamina, que corresponde a la estructura del GPI.

Con la introducción de la citometría de flujo, se pudo demostrar que la deficiencia existente en los hematíes de la HPN, corresponde a una sustancia denominada GPI (Glicosil-fosfatidil-inositol) que incluye una etanolamina, la cual puede formar un péptido ligado al C-terminal del aminoácido de ciertas proteínas. La GPI está incluida en la doble capa lipídica de la membrana.

Dacie, fue el primero que propuso que para el desarrollo de la HPN se requiere de dos hechos: primero; la ocurrencia de un clon deficiente en GPI (glicosil fosfatidil inositol), que se desarrolla en una stem-cell multipotente hematopoyética, el segundo evento es el que fomenta la expansión del clon de HPN, sobre la hematopoyesis residual normal, crecimiento que beneficia a las células de la HPN y este segundo evento relaciona ampliamente a la AA con la HPN.

Parece que la hematopoyesis normal, es suprimida por el sistema inmune, posiblemente en forma directa o indirecta a través de uno o más antígenos ligados a la GPI y por lo tanto, este hecho beneficia el clon de la deficiencia de GPI (18). Esto en un medio ambiente donde hay una intensa presión para la hematopoyesis (AA), el clon de la HPN es dirigido a producir células hematopoyéticas maduras y a expandirse para llenar el vacío producido por la AA. El mecanismo exacto para el crecimiento de las células de la HPN, permanece aún sin ser establecido.

Aspecto Molecular

El gen PIG-A (Fosfatidil Inositol glicano complementario grupoA), fue aislado por su capacidad para restaurar la expresión de GPI anclado, en la superficie de la membrana celular que ha perdido estas proteínas, incluyendo aquellas de los pacientes con HPN, el PIG-A, está dentro del brazo corto del cromosoma X (Xp22.1). Es ahora completamente claro que la mutación adquirida el gen PIG-A, es la causante de la HPN, a través de la deficiencia de GPI y complejo regulatorio de las proteínas, CD55 y CD59 (19).

Actualmente se conoce que varias proteínas de la membrana protegen a la células incluyendo a los hematíes, contra el daño a la membrana por el complejo del complemento C (C5-C9). Las funciones de los antígenos, ligados a la GPI, son importantes en el control del complemento. Sin embargo, la observación que individuos con deficiencia heredada de CD55, no sufren de hemólisis comprueba que esta deficiencia no produce la hemólisis de la HPN (regula la actividad de el C3 y C5 convertasa). En 1981, fue identificado el CD59, inhibidor terminal del complemento y por lo tanto previene la formación del complejo de ataque a la membrana.

Activación del Complemento

En 1981, fue identificado el CD59, inhibidor terminal del complemento, el cual previene la incorporación de C9 sobre el C5b-8, de esta manera se dificulta la inserción en la membrana del C9 y por lo tanto se previene la formación del complejo de ataque a la membrana.

La cascada del complemento es activada por tres caminos: la clásica, iniciada por el complejo antígeno/anticuerpo, la alternativa, iniciada por las membranas bacterianas o complejos inmunes y la tercera el de la lecitina.

Los tres caminos convergen a la división de C5a, una potente anafilotóxina, y el C5b que es el inicio de la molécula terminal que une C5b, C7, C8, formando la estructura para la molécula C9, la cual se une para formar el MAC, el MAC produce un poro en la membrana de la célula, llevando a la lisis de la misma. El CD59, previene la incorporación de C9 en C5b-8.

Las funciones de los antígenos ligados a la GPI son variados. Al menos dos de ellos son importantes en el control del complemento, la deficiencia de Cd55 parece explicar la sensibilidad de la HPN, para el complemento.

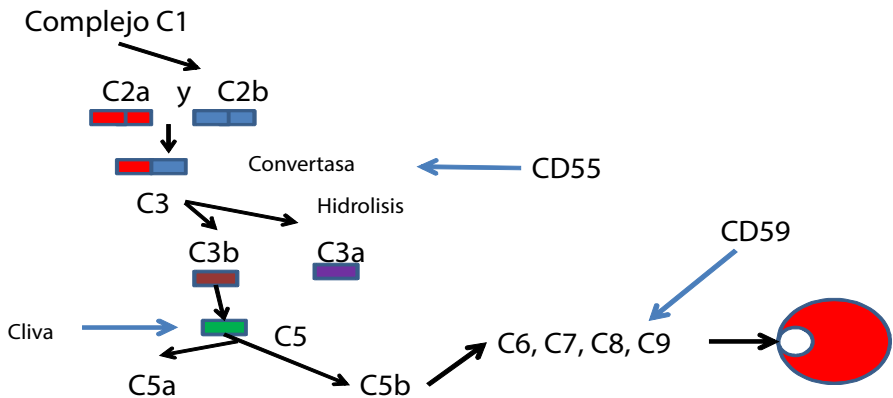
Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la observación que individuos con deficiencia heredada de Cd55 no sufren de hemólisis, comprueba que esta deficiencia no produce la hemólisis de la HPN (regula la actividad de el C3 y C5 convertasa).

En 1990, se describió una deficiencia aislada de CD59, teniendo rasgos similares a la clínica de la HPN, hemólisis intravascular, con hemoglobinuria y trombosis de las venas cerebrales (20).

El CD59 está anclado en la doble capa de lípidos de la membrana y sirve para retener la proteína unida a la membrana, la que es deficiente o completamente ausente en la membrana de los eritrocitos de la HPN.

Lo que explica porqué la hemólisis es crónica e intravascular y porque su curso es exacerbado por infecciones bacterianas o virales, cuando la reacción antígeno anticuerpo se asocia con infección se produce la activación del complemento. Figura n° 7.

Activación del complemento



Clasificación de la HPN.

Por medio de la Citometría de flujo se puede clasificar a la HPN, en tres categorías:

- a) La clásica HPN, que presenta el cuadro típico de la HPN, es decir evidencia clínica de hemólisis intravascular, reticulocitosis, DHL elevada, bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina saturada, hiperplasia eritroide de la MO, pero sin evidencias de otra anomalía en la MO y ausencia de anomalías cariotípicas.
- b) HPN, asociada con otros desórdenes de la MO, los pacientes de este grupo tienen evidencias clínicas y de laboratorio, de hemólisis concomitantemente, o tienen historia o definida anomalía de la MO. El estudio de la MO y la citogenética son usadas para determinar si la HPN, crece en asociación con AA, síndrome mielodisplásico o mielofibrosis.
- c) HPN subclínica, estos pacientes no tienen evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis, solo pequeñas poblaciones deficientes en GPI, que son detectadas en las células hematopoyéticas (eritrocitos, granulocitos, o ambos) por citometría de flujo. La HPN subclínica se observa en asociación con AA y A Refractaria. (11).

Aspectos Clínicos

Trombosis Venosa en la HPN

La más frecuente complicación de la HPN es la trombosis venosa, la cual tiene predilección por las venas intraabdominales y cerebrales. En dos series de pacientes, aproximadamente el 50% experimentó trombosis durante su enfermedad y un 30 % murió como consecuencia de ella (21). Pacientes con diferentes grupos étnicos, pueden tener diferentes defectos protrombóticos heredados, sin embargo, no hay correlación entre trombofilia y trombosis en la HPN, como ha sido demostrado (22). Recientes estudios clínicos plantean la hipótesis que los eventos tromboembólicos, están directamente relacionados con el tamaño del clon de la HPN (23).

Pueden existir tres mecanismos para explicar este hecho: a) Trastorno de la fibrinólisis, el receptor del activador de la urokinasa plasminógeno (uPAR) que es una proteína ligada al GPI y es deficiente en leucocitos. Si los leucocitos juegan un rol en la fibrinólisis endógena, los leucocitos de la HPN pueden ser menos eficientes en esta función b) hipercoagulabilidad, la cascada de la coagulación pueden ser activadas y la generación de trombina puede ser también activada en la HPN, porque el complejo C5b-9 induce la liberación de micro partículas de las plaquetas que expresan receptores para factor Va y c) hiperactividad plaquetaria.

La causa de la trombosis no es enteramente clara, pero hay evidencias que implican una deficiencia de GPI en las plaquetas, las cuales son más fácilmente activadas por el complemento, que las plaquetas normales, lo que podría ser el factor más importante (24).

Hall y col (25) demostraron que a los 10 años, los pacientes con HPN, el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencias de GPI, en los granulocitos de más del 50% de deficiencia fue de 44%, comparado con 5.8 % para pacientes con menos del 50 % de deficiencia en los granulocitos de GPI.

Sin embargo, la trombosis en la HPN tiene sus características como: predilección por las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), venas mesentéricas, portales y cerebrales, parece haber una relación con el tamaño del clon, el riesgo de trombosis y parece ser más alto en blancos y africanos americanos que en asiáticos. Los pacientes con eventos tromboembólicos previos, deben ser anticoagulados indefinidamente, sin embargo, sobre la profilaxis no hay un acuerdo común.

Falla de la MO

La clara asociación entre AA y HPN puede reflejar una participación común en la base patogénica. Los linfocitos T pueden ser implicados en la producción de AA, por dos caminos a) al secretar interferón gamma y factor de necrosis tumoral (TNF), los que inducen la expresión de CD34 y b) linfocitos citotóxicos T, pueden causar apoptosis.

Para explicar la acción de estos dos componentes, pueden presentarse tres posibilidades a) que los clones de HPN y la falla de la médula ósea coexistan b) que el clono de HPN, cause falla de la médula ósea y c) que la falla de la MO, favorezca el desarrollo del clono de la HPN.

Ambas enfermedades son raras, por esto la tercera posibilidad parece ser la más probable.

La identificación del tipo de HPN, tiene según últimos estudios, importancia crucial, porque pacientes con una pequeña población de células de HPN, en combinación con AA o AR, tienen una alta probabilidad de responder a la terapia inmunosupresora (26).

Hemólisis

Como ha sido establecido la hemólisis de la HPN, se debe a un defecto intrínseco del eritrocito, como consecuencia de la mutación somática adquirida del gen PIG-A, produciendo una deficiencia de GPI, que es la barrera que impide el daño del hematíe por la activación del complejo C(C5-C9). Al menos de los antígenos ligados a la GPI, son dos componentes importantes en el control del complemento el CD55, sin embargo, como se dijo anteriormente la deficiencia del CD55 heredada, estos pacientes no tienen hemólisis (pero regula la actividad de el C3 y C5 convertasa). La otra el CD59, que impide la inserción del polímero C9, por lo tanto previniendo el ataque del complejo a la membrana, por lo tanto juega un rol directo. Figura nº 1.

Diagnóstico

El diagnóstico debe empezar por una buena historia clínica, que pueda recoger datos completos. El mejor test, para el diagnóstico de la HPN, es el análisis de la GPI, ligada a moléculas de superficie de las células hematopoyéticas por citometría de flujo (27).

El diagnóstico por la citometría de flujo es definido por la ausencia de antígenos, sin embargo, en casi todos los pacientes con HPN, hay al menos un pequeño grupo de células normales, las cuales actúan como control interno para el diagnóstico de la HPN. Entonces la demostración de una proporción de células deficientes, es la que establece el diagnóstico (28).

Presentación de los rasgos clínicos de la HPN

Signos y síntomas	Número de pacientes
Síntomas de anemia	35%
Hemoglobinuria	26%
Signos hemorrágicos	18%
Anemia aplásica	13%
Síntomas gastrointestinales	10%
Anemia hemolítica e ictericia	9%
Anemia por deficiencia de Fe	6%
Trombosis	6%
Infecciones	5%
Síntomas y signos neurológicos	4%

Dacie JV Lewis SM. Ser Haematol. 1972; 5:3-23

La proporción de deficiencia de GPI ligada a los granulocitos, no es afectada por la hemólisis o la transfusión y por eso es el mejor estimado de la cantidad de hematopoyesis de la HPN, además, la citometría de flujo también provee información de la severidad de la deficiencia.

En el tipo III de la HPN, los hematíes son completamente deficientes y sus moléculas ligadas a GPI, son de 15 a 25 veces más sensibles a la activación del complemento, mientras el tipo II, tiene una deficiencia parcial y solo son de 3 a 5 veces más sensitivas. El tamaño del clon y el tipo de células de HPN, son un importante determinante para la presentación clínica. El riesgo de trombosis está directamente relacionado a la proporción de neutrófilos deficientes y esta información puede ser dada para la estratificación del paciente, que debe recibir profilaxis contra el TEV.

Existe también el test de Ham, pero éste es menos sensible que la citometría de flujo y se debe usar como test discriminador y ser confirmado por la citometría de flujo.

Un test alternativo es aquel que utiliza la toxina aerolisina, la cual es producida por las bacterias aeromonas hidrófila, esta toxina se une a la estructura de la GPI (29). Como la aerolisina es marcada con fluoresceína, cualquier célula que expresa GPI unido al antígeno, es positiva, mientras que las células deficientes permanecen negativas

Evidentemente el diagnóstico diferencial debe de incluir anemia aplásica y síndrome mielodisplásico, debido a que pacientes con ambas enfermedades pueden desarrollar HPN.

Una inexplicable trombosis arterial o venosa, anemia hemolítica Coombs-negativa, Anemia hemolítica, con fatiga, disfagia, dolor abdominal, disnea disfunción eréctil e insuficiencia renal son hallazgos que inclinan al diagnóstico.

Otros exámenes que se deben practicar son: un examen completo del hemograma incluyendo reticulocitos, biopsia de MO, determinación DHL investigación de los valores del hierro, porcentaje de saturación de la haptoglobina, urea, creatinina, hemosiderinuria y concentración de eritropoyetina.

Tratamiento

La principal y convencional terapia para la HPN, es el tratamiento de soporte con transfusiones y el de las complicaciones como las trombosis venosas y falla de la MO.

Pero el tratamiento de la anemia está indicado en las siguientes casos a) pacientes con hemólisis crónica, con sintomatología de letargia, malestar, mialgia factores que disminuyan la calidad de vida b) cuando hay evidencia que la hemólisis crónica tiene efecto en la función renal c) si la disfagia y la disfunción eréctil está relacionada con la hemólisis y d) cuando hay correlación entre hemólisis y trombosis.

El empleo de corticoesteroides está sujeto a debate. Los andrógenos solos o en combinación con corticoesteroides, pueden tener algún éxito (30) con los efectos secundarios conocidos.

El reemplazo de hierro, por la pérdida experimentada por la hemoglobinuria y hemosiderinuria, puede ser considerado, pero el reemplazo es generalmente asociado con exacerbación de la hemólisis, con la administración oral, es menor la hemólisis que con la administración parenteral.

Las transfusiones pueden incrementar el nivel de hemoglobina y reducir la hematopoyesis. La esplenectomía es de un resultado incierto y parece no tener un rol en la HPN.

El empleo de inhibidores del complemento, como el Eculizumab, sus resultados fueron efectivos para controlar los síntomas y signos de la hemólisis, mejorando la calidad de vida (31)

La terapia curativa está dada por el trasplante de stem-cell allogénicas, pero con considerable riesgo de mortalidad en las series reportadas (32). Se debe tener en cuenta que hay un 15 % de pacientes, que experimentan una remisión espontánea (33).

El trasplante debe ser considerado, en aquellos casos con donadores singénicos o aquellos pacientes con asociación de falla medular (AA), en estos pacientes las indicaciones para el trasplante son las mismas que para la anemia aplásica, sin embargo, hay que tener en cuenta que las asociaciones con AA, a menudo responden a terapia inmunosupresora con GAT y/o ciclosporina.

En la prevención y tratamiento de la trombosis, hay que considerar que la primera trombosis en un paciente con HPN, lo lleva a una significativa pérdida de su calidad de vida, empobreciendo su pronóstico, por eso el tratamiento anticoagulante debe ser tenido en cuenta. Estudios con t-PA (activador del plasminógeno), ha sido usado para la trombosis venosa intrabdominal en HPN, demostrando que en una proporción de pacientes, el trombo puede ser efectivamente destruido (34).

Cuando el paciente ha desarrollado la trombosis, se debe continuar de por vida con la anti coagulación, en vista del alto riesgo de trombosis y el hecho de que el paciente después de la trombosis disminuya su calidad de vida, por eso se debe considerar en un grupo de pacientes seleccionados la profilaxis del TEV.

Hall y col (35) han comunicado un análisis retrospectivo, comparando 39 pacientes con alto riesgo de TEV, tratados con warfarina como profilaxis y 56 pacientes con similar tamaño de clon, que no fueron tratados con warfarina. La incidencia de trombosis en el grupo no tratado fue de 36.5 %, en diez años, contra ningún evento tromboembólico en los tratados.

Bibliografia

- 1) Parker CJ. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: "defining the disease". *Brit J Haematol* 2002; 117:
- 2) Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, report of a case complicated by areregenerative (aplastic) crisis. *Ann Inter Med* 1953;39: 1107-1117
- 3) Dameshek W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Marchiafava Micheli syndrome). *New Engl J Med* 1942;4: 224-231.
- 4) Lewis SM and Dacie JV. The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Brit J Haematol* 1967; 13:236-251
- 5) Aster RH and Enright SE. A platelet and granulocyte membrane defect in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: usefulness for detection of platelet antibodies. *J of Clin Inv* 1969; 48:1199-1210.
- 6) Polli E, Sirchia G, Ferrone S, Mercuriali F and Zanella A. Emoglobinuria parossistica Notturna-revisione critica. Milano. 1973. Edizioni Cilag-Chemie Italiana
- 7) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-1258..
- 8) Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *rench Society of Haematology. Lancet* 1996; 348: 573-577.
- 9) Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991; 325:991-996.
- 10) Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to its association with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1978; 39: 267-276.
- 11) Parker Ch, Omine M, Richards S, Nishimura Jun-ichi, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 3699-3709.
- 12) Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *New Engl J Med* 1937; 217:915-917.
- 13) Dacie JV. Diagnosis and mechanism of hemolysis in chronic anemia with nocturnal hemoglobinuria *Blood* 1949; 4:1183-1195.
- 14) Rosse WF, Dacie J. Inmune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red cells to lysis by complement and specific antibody. *J Clin Invest* 1966; 45:736-748.
- 15) Hartmann RC, Jenkins DE Jr and Arnold AB. Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria *Blood* 1970; 35:462-475.
- 16) Roualt TA, et al. Differences in the terminal steps of complement lysis of normal and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red cells *Blood* 1978;51: 325-329.
- 17) Oni SB, Osunkoya BO, and Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood* 1970; 36:145-152
- 18) Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Semin Haematol* 1989; 26:201-207.

-
- 19) Miyata T, Yamada N, Lida Y, et al. Abnormalities of Pig-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1999;330:249-255.
 - 20) Yamashima M, Ueda E, Kinoshita T, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton, homologous restriction factor (Cd59), as cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1990; 323: 1184-1189.
 - 21) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; 333: 1253-1258.
 - 22) Nafa K, Bessler M, Mason P, et al. Factor V Leiden mutation investigated by amplification created restriction enzyme site (acres) in PNH patients with and without thrombosis. *Haematologica* 1996; 81:540-542.
 - 23) Moyo VM, Mukina GL, Barrant ES, Brosky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays *Br J Haematol* 2004; 126: 133-138.
 - 24) Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rose WF, Sims PJ. Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxymal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1993; 82:1192-1196.
 - 25) Hall C, Richards S, Hillmen P. Primasry prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102:3587-3591.
 - 26) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omime M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002; 100:3897-3902.
 - 27) Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1996; 87:5332-5340.
 - 28) Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* 2000; 42:223-233.
 - 29) Brosdsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Pathol* 2000; 114:459-466.
 - 30) Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1982; 60:20-23.
 - 31) Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and trasfusuion requeriments in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 350:552-559.
 - 32) Saso R, Marsh J, Cevres KA, et al. Bone marrow transplant for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J haematol* 1999; 104:392-396.
 - 33) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1990; 323:1188-1189
 - 34) McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med* 1994; 235:85-89.
 - 35) Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102: 3587-3591.

Título VI. Trastornos del núcleo HEM

Introducción

Las porfirinas y las metaloporfirinas se encuentran ubicadas en la naturaleza en diversos niveles biológicos y como tal participan en muchas funciones, pero fundamentalmente el HEM es requerido para una variedad de hemoproteínas; como hemoglobina,, miohemoglobina, citocromos respiratorios y las enzimas del citocromo P450, y tienen como eje central, el control de la oxidación biológica y el transporte de O₂.

Pero pueden tener otras funciones, completamente diferentes dentro de esa amplia ubicación dentro de la naturaleza, como ejemplo el color de las plumas de las aves o tener una presencia incierta cómo las porfirinas que se encontraron dentro del polvo lunar, recogido por la misión Apolo en la forma de porfirinas libres.

El núcleo básico de las porfirinas está constituido por cuatro núcleos pirroles, ligados entre si por cuatro puentes metileno, para constituir un macro-ciclo, estos cuatro anillos pirroles son designados como: A, B, C y D y los cuatro puentes metileno como Alfa, Beta, Gamma y Delta.

En virtud de esta compleja estructura, el anillo puede tener varios puntos de unión, capaces de unirse a muchos metales, pero los metales que con más frecuencia se unen son el Fe y Mg, jugando estas combinaciones papeles extraordinarios dentro del ciclo biológico. Por ejemplo la clorofila está compuesta de porfirinas más magnesio, desarrollando un papel preponderante en la utilización de la energía solar, igualmente el sistema de anillo de la vitamina B12, contiene en su porción central cobalto.

Porfirias

Las porfirias corresponden a un grupo de trastornos metabólicos de la biosíntesis del HEM, heredados o adquiridos, debidos a deficiencias en biosíntesis del HEM, en los que se involucran 8 enzimas que intervienen en los diversos niveles de la síntesis del HEM, el déficit de una de ellas, lleva a excesiva acumulación y excreción de las porfirinas o sus precursores (1).

Las porfirias pueden ser clasificadas de acuerdo a) sus manifestaciones clínicas; como neurovisceral o por foto sensibilidad, b) de acuerdo al sitio de mayor sobre producción de los precursores de las porfirinas 1) eritropoyéticas 2) hepáticas. Y aún clínicamente en agudas y crónicas.

Metabolismo del HEM y sus alteraciones patológicas

Partiendo del ciclo de Krebs, el ALA-sintetasa es la llave enzimática, en la regulación de la síntesis del HEM, confinada a nivel de la mitocondria. Se inicia la formación del HEM, con la unión de la Succinil CoA, más Glicina, teniendo como base al piridoxal fosfato, la que por acción de la ALA-sintetasa, se constituye el ALA (ácido-delta-amino-levulinico).

El ALA, por acción de ALA-dehidrasa se se transforma en porfobilinógeno (PBG) la disminución de esta enzima, origina la **porfiria delta amino levulinican (PDA)**, este compuesto da inicio a un pirrol lineal, por acción de la segunda enzima ALA-dehidrasa, que une dos moléculas de ALA y lo convierte en un tetrapirrol, denominado Porfobilinógeno (PBG),

este compuesto PBG, por acción de la HMB-sintetasa se convierte en Hidroxy-metil-Bilane (HMB) la disminución de esta enzima, HMB-sintetasa, da origen a **la porfiria aguda intermitente (PAI)**.

El HMB por acción de la Uroporfobilinógeno III-Co sintetasa, forma el uroporfobilinógeno III, la disminución de esta enzima origina la **porfiria eritropoyética congénita (PEC)**, el uroporfobilinógeno III, por acción de la uroporfobilinógeno-decarboxilasa, se convierte el coproporfirinógeno III, la disminución de esta enzima da lugar a la **porfiria cutánea tarda (PCT)** y a la **porfiria hepato-eritropoyética (PHE)**, todas estas reacciones se han realizado en el citosol celular.

El coproporfirinógeno III, penetra a la mitocondria y por acción de la enzima coproporfirinógeno-oxidasa, es convertido en protoporfirinógeno IX, la disminución de esta enzima origina la **coproporfiria hereditaria (CPH)**, el protoporfobilinógeno IX, es convertido a Protoporfirina IX por acción de la enzima protoporfirinógeno

oxidasa, la disminución de esta enzima origina la **porfiria variegata (PV)**, La protoporfirina IX, por acción de la enzima ferroquelatasa, incorpora el Fe a la protoporfirina IX, constituyendo el HEM, la deficiencia de esta enzima, origina la **protoporfiria eritropoyética (PPE)**.

El uroporfobilinógeno I, sigue un camino no enzimático y se convierte, en coproporfirinógeno (2) (3). Tabla n° 1 y Figura n° 1.

Biosíntesis del HEM

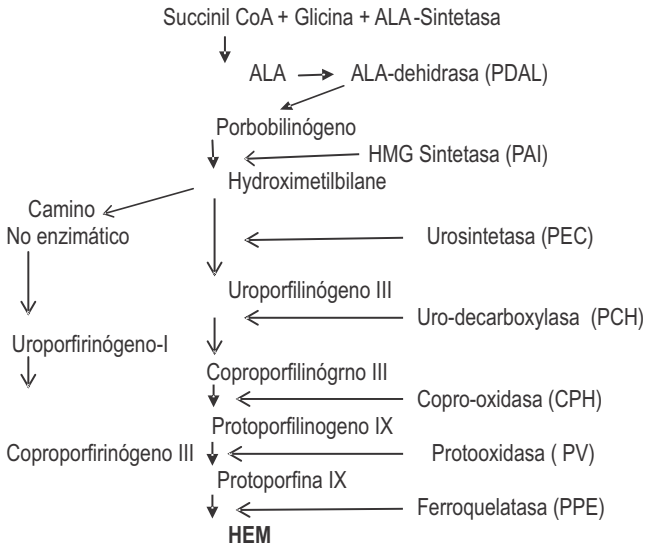


Figura n° 1

Clasificación de acuerdo con las manifestaciones clínicas

· Hepáticas Agudas Neurovisceral (dolor abdominal)

- Porfiria delta-aminolevulínica
- Porfiria aguda intermitente
- Coproporfiria hereditaria
- Porfiria variegata

· Porfirias hepáticas cutáneas

- Porfiria cutánea hepática

· Porfirias Eritropoyéticas

- Protoporfiria eritropoyética Congénita
- Protoporfiria eritropoyética
- Porfiria ligada al cromosoma X

Clasificación de acuerdo a las manifestaciones clínicas y enzimáticas

P. Hepáticas Agudas	Enzima	Herencia	Clínicas	% de enzima
PDAL	ALA-dehidrasa	A.R	N. V	± 5
PAI	HMB Sintetasa	A.D	N. V	± 50
CPH	Copro oxidasa	A.D	N.V y C.P	± 50
P.V	Protooxidasa	A.D	N.V y C.P	± 50
P. Hepáticas cutáneas				
P.C.H	Urodecarboxilasa	A.D	C.P	< 20
P.Eritropoyética				
PEC	Urosintetasa	A.R	CP	1 a 5
PPE	Ferroquelatasa	A.R	C.P	± 20 a 30
PLCX	Alasintetasa 2	L.X	CP	> 100

Figura nº 2 Tomada de Blood 2012 Vol (120):119-27.

Porfirias Hepáticas

1.-) Porfiria delta-Amino-Levulinica (PDAL)

Las Porfirias hepáticas se caracterizan por la sobre producción y acumulación inicial, de los precursores de las porfirinas ALA y PBG porfirinas que se acumulan principalmente en el hígado.

La Porfiria Delta-Amino-Levulinica, es debida a una marcada deficiencia de la actividad de la ALA-dehidrasa alrededor del 5% y como consecuencia de ello, los pacientes excretan grandes cantidades de ALA, pero no PBG en la orina. De todas las porfirias es la menos frecuente.

Clinicamente se caracteriza, por compromiso neurológico que involucra al sistema gastrointestinal y respiratorio, pero no manifiestan cuadros en la piel de fotosensibilidad, estas manifestaciones generalmente ocurren después de la pubertad, con dolor abdominal,

estreñimiento, calambres, distensión abdominal y disminución de los ruidos hidroaéreos, fiebre leucocitosis, pueden presentar náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión arterial, debilidad muscular y síntomas mentales (4).

En el ataque agudo se produce una sustancia en el hígado neurotóxica, posiblemente un análogo del ácido γ -aminobutírico y/o PBG que pueden interactuar con ácido aminobutírico o receptores de glutamato.

En la orina, se hallan cantidades elevadas de ALA, al igual que en el plasma.

2.-) Porfiria aguda intermitente (PAI)

Es la más común de las porfirias agudas, con herencia autosómica dominante, pero clínicamente con expresiones variables, tanto, los clínicamente afectados como los portadores asintomáticos, tienen cerca del 50% de la deficiencia de HMB-sintetasa, pero solo los individuos afectados clínicamente excretan grandes cantidades de ALA y PBG en la orina con cifras elevadas también en el plasma.

Cerca del 90% de los pacientes heterocigóticos son asintomáticos. Los pacientes presentan, severos síntomas neurológicos, pero nunca desarrollan fotosensibilidad. Clínicamente presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, constipación, íleo, disuria, hipotonía muscular, falla respiratoria, y neuropatía sensorial.

El tratamiento de la Porfiria aguda intermitente (PAI), de la Porfiria delta-amino-levulínica (PDAL), Coproporfiria hereditaria (CPH) y Porfiria variegata (PV), son esencialmente idénticas, requieren: de un adecuado ingreso nutricional, supresión de drogas que exacerban la porfiria, y el pronto tratamiento de otras condiciones como la inanición, enfermedades intermitentes o infecciones.

El tratamiento de los ataques agudos requieren para el dolor abdominal analgésicos y para las náuseas y vómitos, ansiedad. La ansiedad, el insomnio son tratados con hidratos de cloral o benzodiacepinas de acción corta.

El suministro de glucosa intravenosa por lo menos 300 gr al día. Hematina 3 a 4 mg, infundidos durante cuatro días.

En casos graves; agudos o crónicos se puede recurrir al trasplante de hígado alogénico y alcanzando niveles normales de ALA y PBG a las 24 horas.

3.-) Coproporfiria hepática (CPH)

Corresponde también a una porfiria hepática aguda, los síntomas son similares, pero generalmente más ligeros, que los de la porfiria delta amino levulínica (PDAL) y la porfiria aguda intermitente (PAI), en contraste, la coproporfiria hereditaria (CPH), pueden adicionalmente desarrollar fotosensibilidad.

En el defecto genético de la CPH, la deficiencia es de aproximadamente el 50% de la actividad de la coprogeno-oxidasa. Es heredada en forma autosómica dominante.

Los pacientes excretan una excesiva cantidad de ALA, PBG y coproporfirina en la orina y en las heces.

La Hardero-porfiria es una variante de la CPH, la cual produce Hardero-porfirina III, más que coproporfirina III (5). El tratamiento consiste en identificar los factores precipitantes y el tratamiento de los ataques agudos similar a la PAI.

4.-) Porfiria variegata (PV)

Ha sido reconocida en muchas poblaciones, pero es más común en raza blanca en Sud Africa, por eso es conocida como Porfiria Sudafricana. El defecto enzimático corresponde al 50% de la enzima protoporfirinógeno oxidasa, heredada en forma autosómica dominante.

La expresión clínica y los síntomas son similares a la coproporfiria hereditaria (CPH) pero más severos. Es decir estos pacientes presentan síntomas neurológicos y de fotosensibilidad. Los pacientes excretan grandes cantidades de ALA y PBG en la orina y coproporfirinas en las heces.

Tratamiento, hay que identificar los factores precipitantes, se emplea el uso de cremas protectoras contra el sol y betacarotenos (6).

Porfirias hepáticas cutáneas

1.-) Porfiria cutánea tarda (PCT)

Es la más común de las porfirias y usualmente comienza en la edad media o en la adulta, no es una porfiria eritropoyética ni hepática aguda, es una porfiria hepática crónica. Pueden ser esporádicas (tipo-I) o familiar (tipo-II), por disminución de la actividad de la urodecarboxilasa con niveles de < 20%.

Mayormente ocurre como una enfermedad adquirida y otros casos como hereditaria. Los síntomas clínicos se manifiestan en ambos tipos. Tipo-I no tiene urodecarboxilasa y cuando son asintomáticos tienen actividad de urocarboxilasa aproximadamente la mitad de lo normal.

Aunque el tipo- II es una enfermedad autosómica dominante, no es completamente penetrante, la actividad enzimática es por si misma insuficiente para causar síntomas, por eso es que tiene otros factores genéticos ambientales, que contribuyen a sensibilizar ambos tipos y muchos pacientes no tienen antecedentes familiares, la clínica se presenta en adultos.

El Tipo-II (Familiar) son heterocigotos para mutaciones de la urodecarboxilasa. En estos pacientes hay una deficiencia de la enzima urogéno-decarboxilasa, presentando los pacientes de moderada a severa fotosensibilidad; fragilidad de la piel, ampollas en espalda brazos, cara, piernas y en los pies y pequeñas pápulas blancas denominadas "milia" especialmente en la parte posterior de las manos y los dedos, la rotura de las mismas dejan cambios esclerodermoides de atrofia y cicatrización, además hipo o hiper pigmentación de la piel, hipertricosis y a menudo poseen manifestaciones de enfermedad hepática, pero no síntomas neurológicos, el alcohol, los estrógenos y siderosis hepática son factores agravantes.

Excretan grandes cantidades de uroporfirina en la orina, elevación de la misma en el plasma, pero no ALA y PBG. Tratamiento: discontinuar el alcohol, estrógenos y todos los factores de riesgo y flebotomía con el fin de disminuir la sobre carga de Fe.

Porfirias eritropoyéticas

1.-) Porfiria eritropoyética congénita (PEC)

Es rara, pero es la más expresiva en severidad, con una herencia autosómica recesiva, por disminución de la urosintetasa con niveles entre 20 a 30% de la actividad enzimática, y da por resultado la acumulación de uro y coproporfirinas y es caracterizada por una excesiva fotosensibilidad de la piel y anemia hemolítica. Clínicamente la anemia hemolítica, es de naturaleza fotosensible, usualmente puesta de manifiesto al nacimiento y debida a una masiva acumulación de isómero I-Uro y coproporfirina en los eritrocitos al igual en el plasma en la orina presentan uro 7-carboxil. Dentro de la clínica los pacientes presentan; ampollas, costras, formación de escaras, cambios escleróticos de la piel sobre las zonas expuestas a la luz, hiper o hipo pigmentación, hipertrichosis, dientes de color marrones o rojizos.

El incremento de la actividad eritropoyética sirve como estímulo para el crecimiento de las porfirinas en la MO.

La hemólisis puede mejorar después de la esplenectomía, los síntomas clínicos son indistinguibles de aquellos de la porfiria hepatoeritropoyética (PHE). Por lo que es posible confundir el diagnóstico.

Como terapia se usa cremas protectoras contra el sol, terapia oral con betacarotenos, transfusiones y en algunos casos esplenectomía, mejorando su condición, más no el problema de fondo, que es la presencia de porfirinas en los eritrocitos.

2.-) Protoporfiria eritropoyética (PPE)

Se hereda en forma autosómica recesiva, en contraste a la PCE, es relativamente común. La PPE es debida a una deficiencia de 30% a 50% de la actividad de la ferroquelatasa y a mutaciones de la misma (FECH), dando como resultado una excesiva acumulación de protoporfirina en los eritrocitos y una masiva excreción de protoporfirina por las heces e incremento en el plasma de protoporfirinas.

Esta enfermedad, por lo general comienza en la primera infancia y es caracterizada por ligera a moderada fotosensibilidad, que se inicia con dolor en la piel, enrojecimiento, picazón y vesículas que ocurre minutos después de la exposición a la luz solar, posteriormente esta área afectada se hincha. No hay manifestaciones hematológicas, siendo su expresión clínica altamente variable, algunos portadores muestran ligeras elevaciones de los niveles de protoporfirinas en los eritrocitos principalmente en los reticulocitos, pero no fotosensibilidad en la piel, algunos pacientes pueden desarrollar cálculos biliares.

La terapia consiste en cremas protectora de la piel y cuidados en la exposición a la luz solar, administración de betacarotenos, administrados en dosis de 120 a 180 mg para mantener un nivel plasmático de de 600 a 800 ug/dl (4) (7) (8).

3.-) Porfiria Ligada al cromosoma X (PLCX)

Este tipo de porfiria ha sido descrito recientemente y corresponde a una mutación del gen de la ferroquelatasa y es indistinguible clínicamente de la PPE.

Patogénesis de los ataques agudos

Las deficiencias enzimáticas son parciales, usualmente cerca del 50% del valor enzimático normal, en tres de las porfirias; porfiria aguda intermitente, (PAI), coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV) y usualmente el 5% de lo normal de la enzima, en la porfiria delta-amino-levulinica (PDAL). La actividad enzimática residual es usualmente suficiente, para mantener una adecuada síntesis hepática del HEM.

La actividad de la ALA-dehidrasa usualmente excede a las otras enzimas en el camino biosintético en el hígado. Por eso, una mayor deficiencia de la actividad de esta enzima de menos del 5% de lo normal, necesariamente causa manifestaciones en la PDAL.

Estos valores tan bajos de la enzima ALA-dehidrasa, predispone a las personas afectadas a influencias de los factores que pueden marcar los ataques agudos, incluyendo drogas tales como barbituratos, hidantoína, rifampicina, progestágenos especialmente progesterona, ayuno prolongado, alcohol y estrés.

Todos estos problemas pueden incrementar la demanda para HEM hepático o de otra manera reducen el pool regulatorio para el HEM, induciendo baja síntesis de ALA-sintetasa.

El daño neurológico en la porfiria aguda no es muy bien comprendido, pero parece que los síntomas resultan primariamente de la acumulación de los precursores de las porfirinas, más que deficiencia del HEM en los tejidos nerviosos.

Los síntomas de la porfiria, raramente se manifiestan antes de la pubertad, donde juega especial papel las hormonas principalmente la progesterona, es por eso que la enfermedad afecta más a las mujeres, generalmente en ataques cíclicos ligados al ciclo menstrual (9).

Síntomas comunes en la porfiria aguda

Gastrointestinales

Dolor abdominal	85% a 95%
Vómitos	43% a 88%
Constipación	48% a 84%
Diarrea	5% a 12%

Neurológicos

Dolor en extremidades, espalda, Tórax, cuello o cabeza	50% a 70%
Paresias	42% a 68%
Parálisis respiratoria	9% a 20%
Síntomas mentales	40% a 58%
Convulsiones	10% a 20%

Cardiovascular

Taquicardia	64% a 85%
Hipertensión arterial	36% a 55%

Ann Intern Med 2005; 142:439-450

Terapia de los ataques agudos de porfiria

- Evitar los factores inductores del ataque como alcohol, drogas y toxinas.
- Suplemento por lo menos de 300 g de glucosa al día
- Meperidina o morfina parenteral para el dolor
- Fenotiazina para náuseas y vómitos
- Propanolol para la taquicardia
- Se usa terapia con Hemin (8).

Bibliografía

1. Sunderman FW and Sunderman. W Jr. In: Hemoglobin. It's precursor and metabolites. Ed. 1964. JB. Lippincott.
2. Kikuchi G, Ohshi A and Hayashi N. Studies on the conversión of the cytosol delta-aminolevulinato synthetase to the mitochondrial enzyme .In. International conference on porphyrin metabolism. Biochemical and clinical aspects. Annals of Clinical Research Vol, 8 Suppl. 1976: 74-82
3. Sassa S. The hematologic aspects of porphyria. In: Williams Hematology. 6ª ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw-Hill. 2001:703-720.
- 4 Manisha Balwari and Robert J, Desnick. The Porphyrias: Advances in diagnostic and treatment Blood 2012; (V) 120: 119-27
5. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Liver transplantation as cure for acute intermitent porphyria. Lancet 2004; 363: 705-706.
6. Normand Y, Grandchamp B, de VH, et al. Hardero porfiria; a variant hereditary coproporfiria J Clin Invest 1983; 72: 1139-1149.
7. Chemmanur AT, Bonkovsky HL. Hepatic porphirias diagnosis and management. Clin Liver Dis. 2004; 8: 807-838.
8. Bonkovsky HL. Neurovisceral Porphyrins: what a hematologist need to know Hematology. 2005:24-30
9. Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Geron GG. Intravenous heme albumin for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory HEME pools. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1050.1056.

Título VII : Neutropenias Congénitas y adquiridas

Neutropenias Congénitas y Cíclicas

Las dos formas de neutropenias hereditarias son neutropenias cíclicas, que son referidas algunas veces como síndrome de Kostmann. En las neutropenias cíclicas, el número de neutrófilos periféricos oscila con una aproximación de 21 días de frecuencia, similar periodicidad puede ocurrir en las enfermedades adquiridas, pudiéndose acompañar de un ciclo 3 o 4 días que requieren tratamiento, por un proceso infeccioso, aftas, periodontitis y ocasionalmente sepsis, siendo vulnerables a infecciones con bacterias anaerobias, lo que sugiere que la deficiencia en neutrófilos no corresponde solamente a la baja del número de neutrófilos. La mayoría de los casos responden a factores estimulantes de las colonias de granulocitos.

Dentro de las neutropenias cíclicas

Se consideran: La neutropenia cíclica con mutación ELA2, que encoda en la elastasa del neutrófilo, de herencia autosómica dominante, alternando, en ciclos de 21 días de neutrófilos y monocitos.

La Neutropenia Congénita Severa, descrita inicialmente por Kostmann, por tal motivo también se le conoce con este nombre, caracterizada por la neutropenia y detención de la maduración promielocítica, en la médula ósea de familiares consanguíneos suecos. Existen cuatro variantes del gen ELA2, con herencia autosómica dominante, con una incidencia de 35- 84%, manteniendo una neutropenia y predisposición al Síndrome mielodisplásico y a Leucemia Mielóide aguda.

Una segunda forma es de herencia autosómica dominante, con un gen Gfi1 de presentación muy rara, con neutropenia permanente, con progenitores mieloides circulantes y linfopenia.

Otra forma ligada al sexo, también rara con el gen wASP, es una variante del síndrome de Wiskott-Aldrich.

Y la cuarta de herencia autosómica dominante, ligada al Gen G.CSFR, de presentación rara, con neutropenia refractaria.

Síndrome de Kostmann, de herencia autosómica recesiva, de gen desconocido, con neutropenia permanente sin compromiso de Síndrome mielodisplásico o Leucemia mielóide aguda.

Síndrome de hermansky Pudlak tipo 2, con herencia autosómica recesiva con compromiso del gen AP3B1, neutropenia congénita severa, con defectos plaquetarios de cuerpos densos, defectos óculo-cutáneos y albinismo.

Síndrome de Chediak-Higashi, de herencia autosómica recesiva, con compromiso del gen LYST, presentando neutropenia, problemas óculo-cutáneos y albinismo, lisosomas gigantes, infiltración linfo-histiocitaria y trastorno de la función plaquetaria.

Síndrome de Barth, de herencia ligada al sexo, con compromiso del gen TAZ, presentando neutropenia a menudo cíclica, cardiomiopatía con dilatación.

Síndrome de Cohen, de herencia autosómica recesiva, con compromiso del gen COH1, presentan retardo mental, dimorfismo y neutropenia.

Neutropenias Adquiridas

Neutropenia Inmune

La neutropenia inmune es causada por la formación de anticuerpos contra antígenos específicos para los neutrófilos. Dirigidos contra glicoproteínas específicas. Existen test por aglutinación y por inmunofluorescencia. La neutropenia inmune puede ser alloimmune o autoimmune.

Neutropenia Neonatal Aloimmune

Es causada por sensibilización materna, a antígenos de neutrófilos provenientes de los padres, que se expresan como anticuerpos IgG, que pasan a través de las vías placentaria al feto, los recién nacidos desarrollan neutropenias transitorias, que se recuperan espontáneamente después de aproximadamente 11 semanas. Complicaciones infecciosas son raras.. La incidencia de la neutropenia aloimmune es baja, En una muestra sobre 100 mujeres post parto, el 1.1% demostraron anticuerpos específicos, pero los recién nacidos no presentaron neutropenia

Neutropenia Autoimmune Primaria

Esta es una rara condición que ocurre predominantemente en la infancia temprana. En un estudio de 143 pacientes con Neutropenia inmune primaria, se demostró que 101 pacientes con NIP y de los cuales 73 pacientes estuvieron bajo los tres años de edad

La edad promedio de la presentación de esta manifestación ocurre entre los seis a doce meses, pudiendo desarrollar de moderadas a severas neutropenias, pero infecciones severas no son usuales. Ocurren remisiones espontáneas en el 95%, durante la infancia, en el curso de dos años... El tratamiento profilácticamente con antibióticos, disminuye las complicaciones infecciosas. Los pacientes responden bien a los factores estimulantes de las colonias granulocíticas, sin embargo, la administración crónica es usualmente innecesaria salvo para infecciones recurrentes o severas..

Neutropenias Autoinmunes Secundarias

Este tipo de neutropenias se presenta en adultos asociados a enfermedades autoinmunes sistémicas: como en la artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado. Por ejemplo el Síndrome de Felty, ocurre en pacientes que presentan una larga evolución de su enfermedad, incluyendo manifestaciones de fibrosis pulmonar, nódulos reumatoides, vasculitis y esplenomegalia. Este tipo de pacientes puede tener una alta morbilidad por procesos infecciosos con sepsis.

En el caso del Lupus Eritematoso Diseminado, la neutropenia ocurre en casi el 50% de ellos.. Al parecer la neutropenia no tiene un gran impacto en complicaciones infecciosas severas. La incidencia de los procesos infecciosos está más relacionado con el problema de la supresión inmunológica que de los neutrófilos.

Drogas que inducen Neutropenia

Hay varios tipos de drogas que producen trombocitopenia como: antibióticos: Cefalosporinas, Cloranfenicol, Penicilina y Sulfas, anticonvulsivantes: Carbamacepia, Ácido Valproico, Antitiroideos: Carbamizol, Metimazole, Riouracilo.

Todas las drogas que inducen neutropenia, lo hacen frente a una reacción idiosincrática. La patogenia de esta complicación no es muy comprendida. Sin embargo, este tipo de complicación tiene baja morbilidad y mortalidad, a pesar de estar asociada a infecciones, con un 10% de mortalidad, siendo las más comunes las asociadas a drogas antioideas y sulfonamidas.

Bibliografía

- (1) Berliner N, Horwitz and Loughran T. Hematology 20004; 63-79.
- (2) Shastri KA, Logue GL. Autoimmune neutropenia. Blood.1993; 81: 1884-1995.
- (3) Gilmore MM, Stroncek DF, Korones DN. Treatment of alloimmune neonatal neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. J Pediatr. 1994;125:948-951.
- (4) Bux J, Jung KD, Kauyh T, et al. Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. Transfus Med. 1992; 2: 143-149.
- (5) Bux J, Kissel K, Nowak K, et al. Autoimmune neutropenia clinical and laboratory studies in 143 patients. Ann Hematol. 1991; 63: 249-252.
- (7) Starkevbaum G. Chronic neutropenia. associated with autoimmune disease. Semin Hematol. 2002; 39:121-127.
- (8) Palmblad J, Papadaki HA, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias. What is new? J Intern Med. 2001; 250:476-491

Título VIII. Síndrome de insuficiencia medular

Introducción

El síndrome por insuficiencia medular agrupa a una serie de enfermedades, cuya característica es la falla medular, debido a una alteración del stem-cell hematopoyética, lesión que puede ser: heredada o adquirida.

Clasificación

- **Falla medular heredada**
 - o Anemia de Fanconi
 - o Disqueratosis congénita
- **Enfermedades hereditarias asociadas con una línea celular**
 - o Anemia de Blackfan-Diamond
 - o Síndrome de Shwachman-Diamond
 - o Trombocitopenia amegacariocítica
 - o Trombocitopenia con ausencia de radio
 - o Neutropenia congénita severa
- **Falla medular adquirida**
 - o Anemia aplástica

Falla medular heredada

Estos síndromes de falla medular heredada tienen base genética y patogénesis molecular, por las cuales pueden ser identificados, pudiendo distinguirse de la falla medular adquirida.

De estos síndromes heredados, los más frecuentes son: la anemia de Fanconi, la Diskeratosi Congénita, anemia de Blackfan-Diamond y el síndrome de Shwachman-Diamond (1).

Anemia de Fanconi

La edad puede oscilar entre 0 y 50 años, afectando por igual a ambos sexos. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, caracterizada por una falla medular que desarrolla anomalías en el 70% de casos teniendo una o más anomalías, como ausencia de pulgares y de radio, microcefalia, anomalías renales, corta estatura, pigmentación anormal de la piel, manchas color “café con leche” hipo o hiperpigmentación en zonas, presentando además una alta incidencia de SMD y LMA.

Aproximadamente el 10% de los pacientes son diagnosticados a los 16 años y otro porcentaje entre 40 y 50 años. La presencia de anomalías significativas al nacimiento, correlaciona con el inicio de la enfermedad (2).

Casi la mitad de pacientes pueden no tener trastornos del desarrollo o anomalías en la piel, por tal motivo, esta posibilidad diagnóstica debe ser considerada en adultos con falla medular, SMD y al inicio de enfermedades malignas epiteliales.

Genética y patogénesis medular

En todos los grupos étnicos es posible la presencia de AF. Donde de los doce genes, han sido clonados once. El más común es el FANCA, locus 16q24.3, gen FANCA/163. Gen autosómico ligado a X.

Diagnóstico y tratamiento

Los datos clínicos mencionados, el retardo del crecimiento, microcefalia, manchas “café con leche” y defectos visualizados en los rayos X, pueden sugerir fuertemente el diagnóstico. Pero hay que tener en cuenta, que la AF, puede ocurrir, sin anomalías congénitas y por lo tanto puede establecerse el diagnóstico en la adultez.

En el laboratorio, se encuentra incremento de la hemoglobina fetal y macrocitosis, la MO puede presentar hipoplasia y aplasia, mostrando citopenia periférica.

Se ha comunicado una sobrevida hasta de 30 años, pero esta es extraordinariamente variable en relación al tipo de anomalía heredada. (3).

El tratamiento con trasplante de stem.cell, para HLA-idénticos (hermanos) se han reportado hasta 5 años de sobrevida en un 75%, y para donantes no relacionados un 58% (4), pero no todos los pacientes son candidatos para el trasplante, por lo que se puede emplear andrógenos y factor estimulante del crecimiento granulocítico.

Diskeratosi congénita

Fue descrita por primera vez en 1906, esta patología tiene una triada clínica característica de: a) anormal pigmentación de la piel, b) distrofias de las uñas y c) leucoplasia oral. Pudiendo presentarse entre 0 y 50 años. La incidencia es mujeres > hombres, con una historia familiar.

Sobre estos hallazgos, se suman otros comunes como, epífora (lacrimo, secundario a obstrucciones del conducto lacrimal), retardo del desarrollo, corta estatura, membranas esofágicas, caries dental, pérdida de dientes, canicie prematura y caída de pelo.

El hallazgo de la piel puede variar desde formas maculares a hiperpigmentación, rash reticular o inclusive a lesiones maculares hipopigmentadas. La pancitopenia es la característica, la edad media del inicio de la enfermedad varía con las manifestaciones clínicas, así el inicio de lesiones de la piel ocurren de 6 a 8 años, pero los cambios en las uñas ocurren con anterioridad y la pancitopenia a los 19 años.

Aproximadamente 59% de pacientes tienen aplasia severa y más del 90% al menos una citopenia, siendo su curso clínico altamente variable (1).

Genética y patogénesis molecular

Su herencia puede ser de tipo autosómica dominante, recesiva, o recesiva ligada al cromosoma X. Cerca del 10%, son autosómicas dominantes, ahora se sabe que está asociada con una mutación de la telomerasa RNA gen hTERT (2) (5). Pero cerca del 80%, tienen formas ligadas a X, causada por mutación en DKC1 gen (Xq28) (1).

Manejo

El 67% de muertes son consecuencia de la falla medular, por eso se deben establecer medidas de soporte como transfusiones, terapia androgénica, factores estimulantes de las colonias granulocíticas. El 9% desarrollan cáncer, SMD o Hodgkin.

El trasplante con stem-cell es una medida aceptable pero hay una alta probabilidad de no poder garantizar el resultado (3), o se puede emplear andrógenos o factor estimulante del crecimiento granulocítico.

Hematológicamente presentan macrocitosis, anemia, trombocitopenia, neutropenia, la MO presenta aplasia o hipoplasia, tanto Anemia de Fanconi (AF) y Diskeratosi congénita (DC), ambos procesos están asociados con alto riesgo para SMD, LMA y tumores sólidos (4).

Bibliografía

1. Alter BP, Guinan EC, bMaiejewski JP. Bone Marrow Failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). *Hematology* 2005;96:101.
2. Rosenberg PS, Huang Z-G, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood*. 2004; 104: 350-355.
3. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndrome. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Eds. *Hematology of infancy and childhood* Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2003;280:-365.
4. Dokal I. Vulliamy T. Dyskeratosis congenital; its link to telomerase and aplastic anemia. *Blood Rev*. 2003;17:217-225.
5. Vulliamy I, Marrone A, Szydlo R et al. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenital due mutation in TERC. *Nat Genet*. 2004;36:447-449.

Enfermedades hereditarias asociadas con una línea celular

- 1) Anemia de Blackfan-Diamond
- 2) Síndrome Shwachman-Diamond
- 3) Neutropenia congénita severa
- 4) Trombocitemia con ausencia de radio
- 5) Trombocitopenia amegacariocítica

Anemia de Diamond-Blackfan

Esta enfermedad corresponde a una aplasia eritroide que se presenta entre 2 a 3 meses después del nacimiento, casi el 90% se instalan en el primer año de vida. En cuanto a la incidencia de hombres y mujeres es igual. El 47 % presentan anomalías físicas, de ellas 50%, corresponden a cara y cabeza, 38% a extremidades superiores y manos pulgares anormales, 39% genito urinarias y 30% cardíacas, más de una anomalía se encuentra en el 21%. En estos pacientes, hay una predisposición para el cáncer, aunque en menor intensidad que en la anemia de Fanconi y en la diskertosis congénita.

Patogénesis y genética molecular

En el 25%, existe una mutación en (19q1.32) (1)(2) las formas de herencia son autosómicas dominantes y recesivas y se ha encontrado en el 50% y 60%, respectivamente (3).

Diagnóstico y manejo

El diagnóstico en la mayoría de los casos de Anemia de Blackfan-Diamond (ABD), el 90% de pacientes son diagnosticados durante el primer año de vida y es hecho desde el punto de vista clínico, porque la característica es la presencia de la anemia a los pocos meses del nacimiento, con la tendencia a ser progresiva. La minoría de casos (25%) posee la mutación RPS19. Se piensa en esta enfermedad, en niños en la mayoría de casos de menos de un año que presentan a) anemia macrocítica o normocítica asociada a reticulocitopenia y en MO eritroblastopenia b) no evidencias de anemia de Fanconi y elevación de la actividad de la adenosina deaminasa, es muy raro el diagnóstico en adultos.

La terapia con corticoesteroides es indispensable, con respuestas que varían entre 60% y 80%, inicialmente, pero también puede no existir respuesta a los corticoesteroides.

Debido a los efectos secundarios (pobre crecimiento, fracturas patológicas, cataratas, solo aproximadamente el 40% de pacientes que han respondido a la terapia con corticoides, pueden continuar con tratamiento con corticoesteroides, el 20%, entran en remisión y discontinúan su terapia con corticoesteroides o transfusiones (4).

Bibliografía

1. Gazda H, Lipton JM, Willing T-N, et al. Evidence for linkage of familial Diamond-Blackfan anemia to chromosome 8p 23.2-23, and non 19q non-8p familial disease. *Blood* 2001; 97: 2145-2150.
2. Alter BP. Bone marrow failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). *Hematology* 2005: 96-103.
3. Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anemia in TH UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol* 2004; 125: 243-252.
4. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The diamond Blackfan anemia registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:377-382.

Síndrome de Shwachman-Diamond

Este es un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por falla medular (neutropenia) insuficiencia pancreática exocrina y disostosis metafisial, con riesgo incrementado de SMD y LMA (1), es una de las más comunes causas de la insuficiencia pancreática en niños, se presenta entre 0 y 5 años pudiendo estar asociadas a otras anomalías en el esqueleto como ictiocitosis, disfunción hepática, estatura disminuida y malabsorción, etc.

Es interesante anotar que con la edad, mientras la insuficiencia pancreática mejora, la anomalía de la MO persiste y puede ser transformada por una evolución clonal a SMD o LMA.

Dentro de las anomalías genéticas se encuentra la mutación inactivante del gen SBDS, localizado en el cromosoma 7q11 (2).

El diagnóstico se basa en una selectiva neutropenia, con hipoplasia mieloide en MO e insuficiencia pancreática.

El tratamiento clínico corresponde a los cuidados de soporte como: reemplazo de la enzima pancreática, para la severa neutropenia factor de crecimiento granulocítico y el trasplante de MO.

Tratamiento con factores estimulantes de crecimiento granulocítico.

Bibliografía

1. Rothbaum R, Perrault J, Planches A, et al. Shwachman- Diamond syndrome: report from a international conference. *J Pediatr* 2002; 141:266-27.
2. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutation in SBDS is associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2002; 10: 1-

Trombocitopenia amegacariocítica

Usualmente diagnosticada entre 0 y 5 años, por trombocitopenia no immune con incidencia similar en ambos sexos, de herencia autosómica recesiva, con petequias, trombocitopenia

no autoinmune y en la MO disminución de megacariocitos y con tendencia a desarrollar AA, SMD y LMA. Presentando mutación en el receptor de la trombopoyetina MLP (1).

Tratamiento con andrógenos y factores estimulantes de crecimiento granulocítico

Bibliografía

1. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. En. Nathan DG, Orin SH, Look AT, Ginsburg D. eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood 6th edition, Philadelphia, PA:WB Saunders.2003:280-365.

Trombocitopenia con ausencia de radio

El síndrome de la trombocitopenia con ausencia de radio se diagnostica cuando en el período neonatal se observa ausencia bilateral de radio, con una frecuencia igual para ambos sexos. Trombocitopenia, disminución de megacariocitos en MO, tendencia a leucemia.

El tratamiento de esta patología consiste en transfusiones de plaquetas y/o trasplante de células madres de cordón.

Bibliografía

1. Alter BP. Bone marrow failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Hematology 2005: 96-103.

Neutropenia congénita severa

Diagnosticada dentro del primer año de vida, de herencia autosómica dominante, incidencia igual para sexo femenino y masculino, con historia familiar en los hermanos, la mitad de pacientes tienen una mutación en la elastasa de los neutrófilos ELA2 y mientras en un grupo menor tienen la mutación GFI-1.

Estos pacientes presentan neutropenia y detención de la maduración a nivel de promielocitos, con tendencia a la leucemia y SMD. Con cuentas absolutas de neutrófilos por debajo de los 200/mm³. Lo que la caracteriza por la presencia de severas infecciones en la infancia (1).

El tratamiento se realiza con el factor de crecimiento granulocítico-monocítico y TMO.

Bibliografía

1. Person RE, Li F-Q, Duan Z, et al. Mutation in protooncogen GF11 cause human neutropenia and target ELA2. Nat Genet. 2003;34:308-312

Falla medular adquirida

Anemia aplástica

La primera descripción que se tiene sobre esta patología corresponde a Erlich en 1888, que comunica un caso de anemia, leucopenia, trombocitopenia y ausencia de regeneración celular hematopoyética, en una paciente joven embarazada que fallece como consecuencia de la anemia y la neutropenia severa, hallando en la necropsia médula ósea grasa y ausencia de hematopoyesis.

Este término fue aplicado por muchos años, pero confundiéndose con patologías que cursaban con pancitopenia. Blumer en 1905, objeta el término de anemia aplástica porque algunos pacientes pancitopénicos, no mostraban hipocelularidad de la MO. Dos años más tarde Luzatto describe pacientes con pancitopenia, con médula ósea normo o hipercelular, denominándolos "anemia pseudoaplástica". Rhoads y Baker, tratan de unificar los criterios anteriores en una revisión de 100 casos, reuniendo las diversas manifestaciones hematológicas e introduciendo el término "anemia refractaria" y la dividen en primaria o idiopática y secundaria, pero considerando dentro de la segunda casos de tumores y leucemias.

Bonford y Rhoads en 1941, dan mayor certeza a la denominación de anemia refractaria, pero incluyendo dentro sus casos pacientes con mielofibrosis (1).

La anemia refractaria actualmente corresponde al síndrome mielodisplásico, posteriormente, se ha publicado revisiones muy completas como las de Camita en 1982 (2) y la de Thomas en 1984 (3), las que han permitido establecer los criterios diagnósticos definitivos. Sin embargo, es interesante anotar que muchos pacientes fallecían a los seis meses de establecido el diagnóstico, estos datos señalados llevaron a definir ya no criterios diagnósticos, sino parámetros que pudieran evaluar la evolución, los cuales fueron definidos por Camita (4) y son los que se usan internacionalmente hasta ahora.

La anemia aplástica es una enfermedad caracterizada por pancitopenia y MO hipocelular, generalmente con menos de 25% de celularidad, que afecta preferentemente, con un pico bifásico de jóvenes menores de 20 años y adultos sobre los 60 años de edad (5) sin evidencias de otro desorden en la MO.

La mayoría de los casos ocurren sin evidencia de factor desencadenante (idiopáticos) y son el resultado de linfocitos T autoreactivos, que destruyen o suprimen la hematopoyesis. La AA, tiene la tendencia a transformarse en desorden clonal hematopoyético, como la hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda.

Epidemiología

Se reportan de 2 a 5 casos de anemia aplástica por 1'000,000 de habitantes por año. Pero la incidencia varía de una región a otra, así en Suecia se reportan 13 casos por 1'000,000 de habitantes, en Israel 8 por 1'000,000 en USA 5 a 12 casos nuevos por 1'000,000 por año. En nuestro país no tenemos estadística conocida. Pero aproximadamente el promedio es de 8 pacientes nuevos por año en los hospitales con mayor número de camas.

Etiología y patogénesis

La hematopoyesis normal es la conjunción de varios tipos de células incluyendo a las stem-cells y células del microambiente. Existen una serie de mecanismos patogénicos potenciales, a los cuales se les puede atribuir la falla adquirida de la MO, la dificultad estriba en saber cuál de ellos es el primero.

Dentro de estos mecanismos se incluyen lesión del stem-cell, lesión del microambiente medular (MAM) de la MO, virus capaces de producir agresión celular, agentes tóxicos, mielopatía monoclonal, mecanismos celulares y humorales capaces de producir supresión de la hematopoyesis, glicosil-fosfatidil-inositol, los que pueden producir trastorno en la producción o liberación de los factores de crecimiento y supresión inmunocelular o humoral de la MO (6).

Sin embargo, no es claro porque algunos individuos que son expuestos repetidamente a tóxicos potenciales sobre la MO, sufren injuria medular irreversible, mientras otros no la sufren, por eso se ha postulado que hay una predisposición genética, basada en la alta incidencia de HLA-clase II antígenos DR2 y DPw3, en pacientes con AA.

En algunos pacientes, últimamente se han demostrado anomalías que pueden considerarse como un riesgo para la AA, como mutaciones, que se han descrito en un grupo de pacientes, en los cuales la telomerasa (TERC-gen) y en la transcriptasa reversa (TERT-gen), presentan acortamiento de los telómeros y marcada reducción de la actividad de la telomerasa (7). Este hallazgo, generalmente corresponde a casos de AA familiar, pero solo una minoría de pacientes con AA, presentan el acortamiento de la telomerasa.

Telómeros y Falla Medular

La telomerasa y telómeros proveen protección contra las amenazas al genoma que crece en dificultades inherentes a la replicación asimétrica del DNA.

Los telómeros repiten la secuencia al final del cromosoma y son estructuras que protegen al gen. Los telómeros son acortados en cada ciclo celular y se hipotetiza que el telómero es fundamental para la normal senescencia de las células, tejidos y organismos.

Los mecanismos moleculares involucrados en mantener su longitud y acción protectora de los telómeros, corresponde a la telomerasa que es una enzima de transcripción reversa que emplea una molécula de RNA para elongar el telómero, este no puede ser completamente duplicado con la división celular y esta insuficiencia causa acortamiento en cada división. La Diskeratosi Congénita es el prototipo de la enfermedad del telómero.

Pacientes con anemia aplásica con mutaciones de la telomerasa, no responden adecuadamente a la terapia inmunosupresora (8).

Lesión del Stem-cell

La AA puede resultar de los efectos acumulativos, por la exposición a múltiples noxas, sobre las células stem-cell hematopoyéticas pluripotentes.

La stem-cell podría sufrir el daño suficiente para dificultar su habilidad para replicar alternativamente, también tales exposiciones pueden inducir a una simple célula anormal, a

proliferar de una forma clonal y de algún modo dificultar el crecimiento de las células stem-cell normales.

El resultado del primer caso sería la AA, consecuencia de una injuria policlonal de las células progenitoras multipotenciales y una ulterior injuria a una simple célula stem-cell, resultaría en un desorden monoclonal como la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Aunque la AA y la HPN son entidades clínicas distintas, hay una interrelación en estas enfermedades casi el 40% de pacientes con AA, tienen evidencia de un defecto en la molécula de glicosil-fosfatidil inositol, en los leucocitos y eritrocitos, hallazgo similar a lo que se ve en la HPN. Tanto la AA y la HPN y síndrome mielodisplásico, pueden eventualmente evolucionar a LMA.

La evidencia clínica más importante en este sentido la encontramos en la recuperación de la hematopoyesis, que sufren la mitad de pacientes con AA que son transplantados con médula ósea de un gemelo homocigoto, sin ningún tipo previo de acondicionamiento (9). Lo que sugeriría que no hay lesión del MAM (medio ambiente medular), ni alteraciones inmunológicas o persistencia de un tóxico por lo menos en esta población.

Los Virus

La agresión vírica también puede producir un trastorno en la hematopoyesis, por eso han sido implicados en el desarrollo de la AA, los virus: tales como el de la hepatitis (no A, no B), el virus de Epstein Barr y el parvo virus B19.

La forma cómo actúa los virus, puede ser como lo hace el parvo virus, con capacidad directa para dañar las células o integrarse dentro de genoma celular (10).

Supresión inmunocelular

Se considera como uno de los mecanismos patogénicos más importantes, al trastorno autoinmune en el desarrollo de la AA.

Desde el punto de vista inmunológico se han descrito numerosas alteraciones en pacientes con AAS, asociadas a virus, tales como la presencia de poblaciones celulares, con carácter supresor, inversión del cociente CD4/CD8 y niveles elevados de IL-2, IFN-gamma y TNF (Factor de necrosis tumoral) (11).

La hipótesis que sustenta estos hechos a través del laboratorio, dice que los linfocitos son responsables en la mayoría de pacientes con AA, para la destrucción de las células hematopoyéticas.

Los linfocitos de pacientes con AA, transfundidos y no transfundidos, tienen capacidad para inhibir el crecimiento de las células germinativas (12).

Se ha descrito incremento del número de linfocitos activados (Tac+, HLA-DR+, CD8+) y niveles elevados de IFN-gamma, en el suero de 10 de 24 pacientes con AA (13).

Los niveles de IL-1 se encuentran disminuidos, mientras que los valores de IL-2 y de TNF, se hallan elevados (14), sin embargo, no es claro si estos hallazgos incitan la producción o son consecuencia de la enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, es importante anotar que la mitad de pacientes gemelos transplantados con la MO de su gemelo, no recuperaban la función medular, pero si se conseguía la recuperación cuando el paciente era previamente inmunosuprimido con ciclofosfamida, lo que hace presumir la presencia de un factor autoinmune.

Además un porcentaje de pacientes con AA, tratados con GAT (globulina antitumórica), han demostrado una disminución de los niveles de Interferon IFN-gamma y el porcentaje de células supresoras (15).

Lesión del microambiente medular

Hay un modelo en ratones S1/S1 que presentan una lesión primaria del microambiente medular (MAM), la MO de estos ratones tienen capacidad para restaurar la hematopoyesis en ratones de otra cepa, previamente irradiados. Sin embargo, la MO de estos últimos no es capaz de normalizar la hematopoyesis de los primeros, lo que sugiere lesión de el MAN, en los primeros (16).

En los seres humanos una lesión de el MAM no está definitivamente probada que esté relacionada con AA, sin embargo, los fibroblastos tienen algunas funciones importantes dentro de la MO, ejemplo, secretar factor estimulante de las colonias granulocíticas y monocíticas (17).

Mielopatía monoclonal

Es bien conocida la asociación entre AA y HPN. Muchos casos de HPN se convierten en su evolución en AA y casos de AA se convierten en HPN (18). Sabemos que la HPN, es una enfermedad con expansión monoclonal de la stem cell hematopoyética. La observación de cómo los casos de AA, se convierten en lo largo de su evolución en: HPN, síndromes mielodisplásico o leucemia aguda, sugieren que algunos casos de AA, son mielopatías monoclonales (19) (20).

Agentes tóxicos

La primera sustancia química vinculada con la producción de AA, fue el benceno en los trabajadores de una factoría, en un estudio realizado la década del 20, a pesar de sus conocidas propiedades tóxicas sobre la MO, el benceno, es usado como solvente y es empleado en la manufactura de químicos, drogas, colorantes y explosivos, además, es importante en la manufactura de gomas para zapatos, en la China, es ampliamente usado, y la incidencia de AA, es seis veces mayor que en la población general.

Una relación entre los insecticidas y AA han sido publicados en la literatura médica, casos asociados con compuesto organofosforados, parece ser el más común el DDT (clorfenotano). Nosotros encontramos, en una casuística de 90 pacientes, que el 33.5% fueron considerados como anemia aplásica secundaria y de los cuales 11 de ellos, estuvieron relacionados con insecticidas (21).

Además del benceno y los insecticidas, las radiaciones y drogas como el cloranfenicol, son capaces de producir AA, sin embargo, hay un gran número de drogas que se asocian con la

producción de la AA siendo el cloranfenicol el más conocido y es interesante mencionar, que esta droga dentro de su molécula contiene un radical nitrobenzeno. Este antibiótico de amplio espectro que fue introducido en 1948 y usado ampliamente en las décadas del 50 y 60, a menudo sin una indicación correcta.

Rich en 1950, dos años después de su introducción, comunica el primer caso de AA atribuido al cloranfenicol. El riesgo de desarrollar anemia aplásica, en pacientes tratados con cloranfenicol es de cerca de 1 en 20,000 o de 10 a 50 veces, más que en la población general (22).

Por lo tanto, es interesante anotar lo siguiente, todos los pacientes que toman cloranfenicol sufren dos efectos, el primero que se produce es una depresión transitoria y reversible y la segunda, corresponde a la lesión irreversible del stem-cell y cuya consecuencia es la AA.

Rasgos Clínicos

La típica anemia aplásica es diagnosticada con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, pero el segundo pico ha sido reportado en la quinta y sexta década de la vida. En los adultos del segundo grupo debe incluirse el diagnóstico diferencial con SMD.

Una historia previa de tratamiento con quimioterapia, no es compatible con el diagnóstico de anemia aplásica. La presencia de citogenética normal en pacientes con AA es un tema sometido a controversias, la mayoría de los investigadores creen que las anomalías cariotípicas encontradas en el diagnóstico son más compatibles con SMD, sin embargo, de las comunicaciones sobre este tema, parece que la trisomía 8 es la más común, pero no juega ningún papel para efecto del tratamiento.

Los síntomas de los pacientes con AA, motivo de la consulta son: la anemia severa, hemorragias mucocutáneas o infecciones.

Es importante definir si el paciente es portador de una anemia aplásica severa o solo de una anemia aplásica moderada, por esto es importante considerar el recuento absoluto de neutrófilos $<200/\mu\text{l}$, recuento absoluto de reticulocitos $< 40,000$, plaquetas $< 20,000$, Bacigalupo (23) cataloga a la AA en tres grupos AA no severa, AA severa y AA muy severa.

El inicio puede ser insidioso, con descenso gradual de los niveles de hemoglobina, palidez debilidad y fatiga, que se acompañan de trastornos hemorrágico generalmente mucocutáneos, como resultado de la trombocitopenia y procesos infecciosos resultante de las neutropenias.

Se puede considerar dos tipos de cuadro clínico: una de AA, que evoluciona más lentamente denominada moderada y otra de una AA, de evolución rápida designada como severa y que está caracterizada por la extrema disminución de neutrófilos menos de 200 xmm^3 , lo que le concede el peor pronóstico.

Al examen clínico, lo llamativo es la intensa palidez, sin esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatías, a no ser que tenga un proceso infeccioso localizado y por lo tanto adenopatías regionales. Es interesante anotar que algunos pacientes con anemia aplásica pueden desarrollar hemoglobinuria paroxística nocturna, lo cual constituye un síndrome AA/HPN, se ha planteado como hipótesis, que ataques autoinmunes a las stem-cell, causantes de la depleción de stem-cell, darían la oportunidad para que se desarrolle el clon de la HPN.

La anemia aplásica asociada a hepatitis es el síndrome que ha sido descrito como una variante de la enfermedad, la asociación viral se postula a pesar que no se ha identificado, pero se sospecha que virus, no-A, no-B, como los causantes.

Anemia aplásica y embarazo, el embarazo parece predisponer a la AA, pero el mecanismo permanece incierto, la AA se resuelve después del parto y puede recurrir en el próximo embarazo, en estos casos la terapia, dependerá de la edad gestacional fetal.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio corresponden a anemia, leucopenia y trombocitopenia, pancitopenia variando los valores de acuerdo a la forma clínica.

La anemia, generalmente al momento del diagnóstico, se encuentra por debajo de los 8 gramos de hemoglobina, el tipo de la anemia es macrocítica, como resultado de los altos niveles de eritropoyetina en el plasma lo que estimula a los eritroblastos residuales a madurar más rápidamente (24).

El recuento de los leucocitos provee la distinción, cuando los granulocitos son menores de 200 xmm³, las plaquetas menos de 20,000 xmm³ y los reticulocitos menos del 1%, (corregidos por hto) estamos frente a una anemia aplásica severa (AAS), con un pronóstico reservado.

En la MO, el aspirado demuestra espículas con celularidad muy disminuída e incremento de tejido graso. Los linfocitos y células plasmáticas pueden observarse aumentadas, en ocasiones se ven espículas conservando su celularidad pero invariablemente los megacariocitos están disminuídos. En la biopsia de la MO, se observan las espículas acelulares con incremento de tejido graso.

La hemosiderina, está incrementada desde que no hay adecuada formación eritroide.

La AAS ha sido definida por el Grupo Internacional de Estudio de la Anemia aplásica (25), en las siguientes categorías en relación a la MO, de menos del 25% de la celularidad, con menos del 30% de células hematopoyéticas, considerada como hipocelularidad severa y hipocelularidad moderada de 25% a 50%, de células hematopoyéticas.

Diagnóstico

La anemia aplásica adquirida es caracterizada por citopenia periférica y disminución de la celularidad medular. Hay que tener en cuenta que debe incluirse en el diagnóstico diferencial, para el descarte con otras patologías que presentan fallas medulares congénitas anemia de Fanconi y Síndrome mielodisplásico.

En el caso de anemia de Fanconi se puede sospechar si se trata de niño o joven y puede ser excluido por el estudio cromosómico.

La mayoría de casos de AA idiopática son mediados por mecanismos inmunes, sin embargo; desde el punto de vista clínico, podemos hallar una AA crónica y una forma severa. Los casos de AA crónica generalmente corresponden a moderadas depresiones de la MO y con pronóstico favorable. Pero el diagnóstico de AA moderada, puede representar una transición a una forma severa, solo la observación de la evolución por el período de tres meses, sin depresión progresiva mayor de la MO, nos puede hablar de AA moderada.

Criterios de clasificación de Anemia Aplástica

A.A. Severa	AA. Moderada
Cuenta de neutrófilos < 500	No llega al criterio de severidad
Cuenta absoluta de reticulocitos <40,000	Diagnóstico de moderada
Transfusión dependiente	Transfusiones moderadas
Plaquetas < 20,000	

2 de 3 criterios

En términos generales, podría clasificarse la AA de forma severa: con recuento absoluto de neutrófilos menos de 200/uL, recuento absoluto de reticulocitos menos de 40,000/uL y plaquetas menos de 20,000 x10³/uL. En contraste con la AA moderada que no tiene los criterios de severidad y requiere de moderada y persistente depresión por más de tres meses

Tratamiento

El tratamiento va depender si se trata de una AA moderada o severa, varios tipos de terapia han sido seleccionados, pues si estamos frente a una AA moderada va girar en dos sentidos: observación si la depresión se mantiene estable o cuando es severa la terapia es agresiva.

Es necesario entender que la decisión del manejo de los pacientes pediátricos puede ser individualizada sin embargo, hay algunos preceptos generales que pueden ser utilizados como en los adultos jóvenes que pudieran estar emparentados para el trasplante, lo cual puede darle la posibilidad de tener una larga sobrevida al 70% a 90% (26).

Cuando el paciente no presenta mayor urgencia, se emplea globulina antitumócica en dosis menos intensa o ciclosporina sola.

El tratamiento estándar para la AA involucra en forma general: la inmunosupresión y el TMO. La inmunoterapia es el tratamiento más empleado por su facilidad de poder aplicarlo, los regímenes más comunes combinan GAT (globulina de caballo) GAT (globulina de conejo) con Ciclosporina: por seis meses.

El tratamiento por inmunosupresión permanece como la modalidad de tratamiento más importante y que se emplea en mayor proporción en los pacientes con AA. Este tipo de tratamiento involucra a la globulina antitumócica y antilinfocítica, en el caso de la globulina antitumócica (de caballo) se emplea 20 mg/kg por día por 4 días. La Globulina antitumócica (conejo) se usa 3.5 mg/kg por día por 5 días con Ciclosporina 12 a 15 mg/día dividida en dosis por lo menos por seis meses.

En el caso del TMO, factores como edad, la facilidad para conseguir donante compatible, la severidad clínica de la AA, deben ser consideradas para determinar si el TMO o la inmunosupresión es lo más indicado, pacientes jóvenes, generalmente son los que toleran mejor el TMO y tienen pocos problemas a largo plazo de EICH (enfermedad del injerto contra el huésped). Además hay que considerar los problemas relacionados con la relativa mortalidad, relacionada con el TMO, todos estos factores deben tenerse en cuenta, contra la elevada probabilidad de recaída y riesgo de enfermedad clonal, en la inmunosupresión.

Para el trasplante de MO, el régimen de acondicionamiento que ha mostrado mejores resultados es el empleo de Globulina antinmocítica y ciclofosfamida.

Los pacientes de mayor edad, que no ofrecen garantía para soportar el trasplante, deben ser sometidos a inmunosupresión, mientras los más jóvenes con donantes compatibles son referidos para el trasplante (27), pero el problema surge cuando se presenta el EICH, ya sea en su forma aguda o crónica que puede ocurrir en el 20% a 25%, incluyendo también riesgo de malignidades secundarias.

El Segundo pico de incidencia de la AA se ha reportado en 5ta y 6ta década, en esta etapa etárea es necesario establecer el diagnóstico diferencial con el SMD.

Aunque no hay diferencia en la sobrevida entre TMO y terapia inmunosupresora (63% vs 65%), sin embargo, la diferencia significativa aparece en los pacientes de menos de 20 años (64% vs 38%).

Pacientes mayores de 20 años, con recuento de neutrófilos entre 200 a 500 xmm³, parecen beneficiarse con la inmunosupresión, en comparación con el TMO.

Con el tratamiento inmunosupresor, tiene la ventaja que los resultados no son influidos por la edad, las transfusiones previas, no influyen en los resultados, no aparece el EICH, entre las desventajas se encuentran la recuperación hematológica es habitualmente incompleta, las recaídas tardías son frecuentes 35% en 7 años (28) y la posible aparición a largo plazo de las enfermedades clonales como HPN, SMD o LMA.

En cuanto al TMO, tenemos como desventajas pobres resultados por encima de los 40 años, las transfusiones previas facilitan el rechazo, se presenta el EICH en el 30 a 50% de los casos, dentro de las ventajas, recuperación hematológica completa, las recaídas tardías son raras y no se observan desarrollo de enfermedades clonales como SMD, LMA y HPN.

Los pacientes no neutropénicos pueden ser tratados por un largo periodo con inmunosupresores y medidas adicionales, sin sustancial morbilidad, salvo el problema de la sobre carga de hierro.

Terapia inmunosupresora

Mathé en 1976 (29), fue el primero que realizó estas experiencias empleando terapia inmunosupresora, las cuales no fueron consideradas hasta la publicación de Speck (30), el que demostró la recuperación del 40% de los pacientes tratados.

La mayoría de los regímenes emplean globulina de caballo GAT 20mg/k/día/ 4 días, globulina antitímocítica (ATG), o de conejo globulina antilinfocítica GAT 3.5mg/k/día/ 4 días con ciclosporina 12mg/kg/día dividido en dosis pequeñas, por seis meses. La respuesta a la GAT varía entre 70% a 80%, con una sobrevida de 5 años en el 80% a 90%. La combinación de GAT y ciclosporina da mejores resultados que la GAT o ciclosporina solas. La adición de factores estimulantes del crecimiento granulocítico puede mejorar la neutropenia, pero no incrementa la sobrevida al igual que los anabólicos. Aquellos pacientes que responden a la combinación GAT/ciclosporina tienen excelente sobrevida, en comparación con los refractarios con una menor sobrevida, sin embargo, pacientes refractarios tratados con múltiples curso de GAT de conejo, pueden tener 50% de respuesta. Cerca del 10% de pacientes con AA, tratados con terapia inmunosupresora, desarrollan enfermedad clonal hasta 7 años posterior al tratamiento.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) recomienda GAT en combinación con ciclosporina (CSA), en las siguientes dosis GAT (40 mg/kg/día/ por 4 días y ciclosporina (CSA), 12 mg/kg en adultos y 15 mg/kg/día de ciclosporina en niños en dosis divididas por seis meses. De 122 pacientes tratados con GAT/CP del NIH, 13 desarrollaron anomalías citogenéticas como monosomía 7, en nueve pacientes, deleción 7p en uno, y trisomía 8 en dos. La monosomía 7 generalmente ocurre en aquellos pacientes con mínima respuesta clínica o en aquellos que cayeron con severa neutropenia, de estos siete pacientes, 4 fallecen por falla medular y 3 de leucemia.

Los pacientes portadores de trisomía 8 generalmente responden a la inmunosupresión, pero continúan dependiendo de la ciclosporina para mantener sus recuentos celulares (31).

Los corticoesteroides son añadidos (1mg/kg/día) de prednisona, en las primeras dos semanas, con el fin de aliviar los síntomas producidos por la enfermedad del suero.

Es importante, añadir que no mejora el grado de sobrevida y la respuesta, generalmente ocurre dentro de los seis meses y la mejoría se observa usualmente entre 1 a 2 meses, después de iniciado el tratamiento, apreciándose independencia de las transfusiones, pero también las respuestas tardías son posibles. La respuesta no parece ser influenciada por la etiología de la enfermedad. La administración de la GAT pueden ser asociadas con reacciones anafilácticas, que no siempre pueden ser predecibles.

Si bien la respuesta a la inmunoterapia no resulta en la completa normalización de los recuentos hematológicos, le dan independencia de las transfusiones y disminuye el riesgo de severas infecciones debidas a la neutropenia. La recaída, entre los que responden a la terapia inmunosupresora, es frecuente Frickhofen y col (32) en un estudio europeo, demostraron que el grado de recaída fue del 35% en 14 años, pero cerca de la mitad de estos pacientes responden a un segundo tratamiento.

Trasplante alogénico relacionado: El TMO alogénico es una opción para pacientes jóvenes, con donantes hermanos compatibles, solo el 30% tienen esta posibilidad de encontrar donante compatible. El régimen de acondicionamiento más común utilizado, incluye ciclofosfamida y GAT.

En aquellos pacientes jóvenes, que no responden a la inmunosupresión, el trasplante alogénico no relacionado puede ser considerado como una posibilidad. Un estudio europeo, la sobrevida de aquellos trasplantados con donantes hermanos compatibles fue del 89%, comparada con el 43%, para donantes no relacionados, el TMO no relacionado para adultos, ha sido decepcionante, debido al alto grado de EICH.

En general, se puede decir que los pacientes con AAS tienen dos opciones en relación con la edad; aquellos menores de 35 años con hermanos HLA-compatibles, se debe proceder al trasplante, si hay respuesta, mantenerlos con ciclosporina por seis meses.

Si la edad es mayor de 35 años y no tienen donante HLA compatible, se debe administrar terapia inmunosupresora, si hay respuesta y no recaída seguir la observación, en caso de recaída, repetir terapia inmunosupresora, si no hay respuesta, se pueden ensayar factores de crecimiento hematopoyético, andrógenos o trasplante no relacionado. El TMO tiene la ventaja de curación, en contraste con las complicaciones a largo término con la inmunosupresión, con el SMD y un alto grado de recaídas (33).

Bibliografía

1. Quezada VN. Contribución al estudio de las anemias aplásticas. Tesis Bach, UNMSM. 1963.
2. Camitta BM, Store R, Thomas ED. Aplastic anemia: patogénesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306:645-652.
3. Thomas ED, Storb R. Acquired severe aplastic anemia: progress and perplexity *Blood* 1984; 64: 325-328.
4. Camitta BM, Thomas Ed, Nathan DG, et al. A perspective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia *Blood* 1979; 53: 504-514.
5. Young NS. Acquired aplastic anemia *Ann Intern Med* 2002; 136: 534-546.
6. Shadduck RK. Aplastic anemia. En. *Williams Hematology*, 6ª ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, MacGraw-Hill. 2001: 375-389.
7. Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, et al. Late presentation of dyskeratosis congenital as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet* 2003; 362: 1628-1630.
8. Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure *Blood* 2008; 111:4446-4455.
9. Appelbaum FR, Fefer A, Cheever MA, et al. Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins *Blood* 1980; 66:1033-1039.
10. Young N, Mortimer P. Viruses and bone marrow failure *Blood* 1984; 63: 729-737.
11. Kojima S, Matsuyama K, Koderá Y, Okada J. Circulating activated suppressor T lymphocytes in hepatitis-associated aplastic anemia *Br J Haematol* 1989; 71: 147-151.
12. Hoffman R, Zanjani ED, Lutton JD, et al. Suppression of erythroid colony formation by lymphocytes from patients with aplastic anemia *N Engl J Med* 1997; 296: 10-13.
13. Zoumbos NC, Gascon P, Djeu JY, Trost R, Young N. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 113-118.
14. Hintenberger W, Adolf G, Aichinger G, et al. Further evidence for lymphokine over production in severe aplastic anemia *Blood* 1988; 72:266-272.
15. Laver J, Castro-Malaspina H, Kernan NA, et al. In Vitro interferon-gamma production by cultured T cells in severe aplastic anemia: correlation with granulomonopoietic inhibition in patients who respond to anti-thymocytic globulin. *Br J Haematol* . 1988; 69: 545-550.
16. Knospe WH, Crosby WH. Aplastic anemia: a disorder of the bone marrow sinusoidal microcirculation rather than stem-cell failure? *Lancet* 1971; i: 20-22.
17. Gordon MY, Gordon-Smith EC. Bone marrow, fibroblast function in relation to granulopoiesis in aplastic anaemia *Br J Haematol* . 1983; 53: 483-489.
18. Nissen C, Gratwohl A, Speck B, et al. Acquired aplastic anaemia: a PNH-like disease? *Br J Haematol* 1986; 64: 355-362.
19. Ticheli A, Gratwohl A, Speck B, et al. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988; 69: 413-418.
20. Quezada VN. Tratamiento de la anemia aplástica. Tesis doctoral 1972. UNMSM.

-
21. Shadduck RK. Aplastic anemia. Williams. Hematology. 6^{ed}. McGraw-Hill .2001.pp:375-398..
 22. Bacigalupo A. Aplastic anemia: Pathogenesis and treatment Hematology. 2007; (1) 23:1-10.
 23. Stohlman FJr- Erythropoiesis. N Engl J Med 1962; 267: 342-349.
 24. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone Marrow transplantation versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia a report of the EBMT SAA Working Party Br J Haematol .1988; 70: 177-182.
 25. Killick SB, March JC, Gordon-Smith RC et al. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation Br J Haematol. 2000; 111:321-328
 26. Sloan EM .Acquired aplastic anemia. Hematology 2004:325-334.
 27. Rosenfeld S, Follmann D, Nuñez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia association between hematologic response and long-term outcome. JAMA. 2003; 289:1130-1135.
 28. Mathé G, Schwarzenberg L. treatment of bone marrow aplasia by bone marrow graft after conditioning with antilymphocyte globulin long-term results. Exp Hematol 1976; 4: 256-264.
 29. Speck B, Gluckman E, Haak HL, Van Rood JJ. Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusion Lancet 1977; II:1145-1148.
 30. Rosenfeld S, Fellmann D, Nunuez O, Young Ns. Antithymocyte globulin and ciclosporina for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. JAMA 2003; 289:1130-1135.
 31. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11 years follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 2003; 101: 1236-1242.
 32. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-GAT) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Grupo Italiano Trapianto di Midoll osseo. (GITMO). Br J Haematol 1999; 107: 330-334.
 33. Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringden O. Un related bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. Bon Marrow Transplant 2000; 25: 1059-1065.

Título IX. Síndromes mielodisplásico

Si bien es cierto que la terminología actual y clasificación del SMD es reciente la descripción se comenzó a desarrollar en 1938, con la publicación de Rhoads y Barker (1) los que describen 100 casos de pacientes con el término de anemia refractaria, pero de los 100 pacientes reportados, 60 de ellos corresponden a la definición actual del SMD como anemia refractaria y los restantes 40 corresponden a hipoplasias de diferentes etiologías. En 1949 Hamilton y Paterson (2) usaron el término de preleucemia, por el hecho de terminar muchos de los casos en LMA.

En 1990 Leube, describe un paciente con severa anemia megaloblástica, que precede al desarrollo de leucemia. Este caso fue seguido por comunicaciones similares de pacientes caracterizados por citopenia y alteración de la maduración de los precursores de la MO, con incremento del número de blastos y un significativo riesgo para desarrollar leucemia mieloide aguda.

En 1982 la FAB (French-American-British), dividió las diferencias encontradas entre el grupo de enfermedades caracterizadas como SMD, separándolas en subgrupos con y sin incremento de blastos en la MO, definiendo la anemia sideroblástica por su característica acumulación de hierro mitocondrial en los eritroblastos e incluyendo a la leucemia mielomonocítica crónica.

Los síndromes mielodisplásicos corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades clínicamente y citogenéticamente heterogéneos, con diferencias clonales y malignas del stem-cell, que se caracterizan por: una eritropoyesis ineficaz, citopenias y aumento del riesgo para LMA, condicionando insuficiencia medular. La hematopoyesis ineficaz es el resultado del reemplazo del parénquima hematopoyético normal, por una stem-cell anormal que generará un desorden clonal.

Aunque el síndrome mielodisplásico, inicialmente fue considerado como “preleucemia” (3). Actualmente, se conoce que dependerá esta complicación de la gravedad con que resulte afectada la stem cell, determinando la historia natural de la enfermedad, reflejada en el número de series comprometidas, lo que dará grado de intensidad y ritmo de progresión de la enfermedad.

Los pacientes que desarrollan leucemia aguda, corresponderán al tipo mieloide, semejante a la leucemia primaria. Actualmente, la mayoría de los hematólogos consideran al SMD y a la LMA, como parte del mismo espectro de la enfermedad (3) (4).

Los mecanismos moleculares que ocurren en el SMD han sido difíciles de identificar. Sin embargo el SMD, muestra una diferente actividad a los inhibidores de la metiltransferasa de DNA y la presencia de perfiles epigenéticos (generación por formaciones sucesivas) marcadamente anormales sugieren la presencia de un mecanismo epigenético detrás de la enfermedad.

Incidencia y epidemiología

El SMD afecta fundamentalmente a personas mayores de los 50 años, con una edad media de 70 años, por debajo de los 50 años es inusual. Esta incidencia se incrementa logarítmicamente después de los 40 años, alcanzando hasta el 20% a los 70 años. En nuestro medio,

observamos una mayor incidencia en la segunda década, fundamentalmente en casos de anemia refractaria. Sin embargo, es importante anotar, que similares rasgos biológicos y clínicos han sido descritos en niños (5). Al parecer los casos pediátricos se están incrementando (6).

La incidencia estimada es de 3.5 a 12.6 por 100,000 habitantes por año, con una incidencia mayor en los hombres de 2.0/1.5, que en las mujeres.

Aproximadamente, el 25 % a 30% de pacientes con SMD se transforman en leucemia mieloide aguda, para los SMD de bajo riesgo la transformación es de 10% y para los de riesgo elevado corresponde al 60%. La mayor causa de muerte en el SMD tiene que ver con las infecciones y las hemorragias.

Etiología

La etiología del SMD es desconocida en la mayoría de pacientes, generalmente ocurre de novo, sin embargo, varios factores son asociados con un incremento de riesgo para desarrollar SMD, como la radioterapia y la quimioterapia (ciclofosfamida, clorambucil y melfalán) son asociados con aumento del riesgo para desarrollar SMD, generalmente relacionado en parte a la dosis y duración del tratamiento, la que ocurre 3 a 7 años después de la exposición a dichos elementos. Los pacientes que reciben terapia combinada de quimioterapia y radioterapia, tiene mayor riesgo para desarrollar SMD. Los virus también han sido implicados en la etiología, al igual que el benceno, tanto para la LMA y para el SMD.

El SMD frecuentemente se desarrolla siguiendo a trasplante autólogo de MO, afectando al 29% de pacientes con linfoma no Hodgkin que recibieron trasplante de MO (7).

Patogénesis

Recientes avances científicos han proveído nuevos conocimientos sobre la etiología y patogénesis del SMD. A pesar de las heterogéneas manifestaciones morfológicas, genéticas, biológicas y rasgos clínicos, todas las formas de SMD son desórdenes clonales de las stem-cell hematopoyéticas, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz y citopenias periféricas.

Aunque una proporción sustancial de SMD evolucionan a LMA, la historia de estos síndromes se desarrollarán como formas indolentes y otras de rápida evolución.

Un paso propuesto a nivel de un modelo genético es el que las lesiones genéticas promueven la adquisición de eventos genéticos secundarios, caracterizados por ganancias o pérdidas de cromosomas específicos.

La displasia, usualmente, involucra a más de una simple línea celular, dando como resultado la maduración anormal. Una alteración de las células progenitoras sobrevivientes puede ser uno de los mecanismos que expliquen la hematopoyesis inefectiva y las citopenias, además del incremento de la apoptosis.

Citogenética

Aunque si bien es cierto numerosas anomalías han sido identificadas en el sistema inmune y el microambiente de la MO de pacientes con SMD, la mayor atención se ha centrado

en la identificación de defectos en el compartimiento del progenitor de la stem-cell. Estos defectos pueden dar crecimiento a anomalías secundarias en el compartimiento del stem-cell o en funciones inmunes, aunque los defectos del stem-cell pueden desarrollarse dentro de su medio ambiente. Existe evidencia de ambos mecanismos. Y acerca de la idea que el SMD es un verdadero desorden de la stem-cell y que ocurre más comúnmente con serie mielóide multipotencial (linajes megacariocítico, eritroide y granulomonocítico). Por supuesto que las células progenitoras del SMD deben ser capaces de la suficiente autorenovación para perpetuar la enfermedad.

Sin embargo, las anomalías citogenéticas encontradas en los SMD son raramente encontradas en las células del compartimiento linfóide (8) y a menudo compromiso de la hematopoyesis de las tres series y displasia que se ven en estos desórdenes. La citogenética juega un rol muy importante en el diagnóstico y predicción del curso clínico del SMD. Se detectan anomalías cromosómicas por técnicas de rutina del cariotipo, en el 40 a 70% de los casos de novo del SMD y en el 95% de los casos de terapia relacionada con SMD (9).

Los mecanismos moleculares del SMD son difíciles de alcanzar, sin embargo, la distinta sensibilidad de esta enfermedad a los inhibidores del ADN- metiltransferasa y perfiles epigenéticos marcadamente anormales sugieren la existencia de un mecanismo epigenético sobre el cual yace la enfermedad.

El advenimiento de los estudios epigenéticos del genoma permitió un estudio más exhaustivo del Epigenoma de esta enfermedad.

Los estudios realizados por varios grupos revelan la presencia de anomalías de metilación del ADN, la que consiste en una profunda hipermetilación (10).

Aunque el inmunofenotipo de la LMA o SMD pueden ser usados en la identificación de marcadores de superficie y detectar enfermedad residual, no ha sido posible aislar las células iniciales de la LMA o SMD, o stem-cell basadas en un simple inmunofenotipo.

En el SMD tratado, la delección de los cromosomas 5 o 7 en parte o en todo, además de un complejo de anomalías es posible encontrarlas en el 90% de casos, el porcentaje que la WHO da en los subtipos de SMD son los siguientes:

- En anemia refractaria 24% (AR)
- En anemia refractaria con sideroblastos en anillo 29% (RARS)
- En anemia refractaria con exceso de blastos 35% ((RAEB-1)
- Citopenia Refractaria con displasia de multilineaje
- En citopenias con displasia de multilineaje y sideroblastos en anillo 37% (RCMD-RS)
- En anemia refractaria con exceso de blastos-2, 36% (RAEB-2).
- SMD asociado con aislamiento del 5q

El SMD asociado a 5q ha llamado la atención debido a la eficiencia (a pesar de desconocer el mecanismo de acción, de la lenalidomida, disminuyendo la dependencia de las necesidades de transfusiones en pacientes con sistema de score internacional, de bajo riesgo y también induciendo un significativo número de remisiones citogenéticas completas.

Nilsson y colaboradores usando análisis de FISH para examinar Cd34+; CD38-; Tht1+ (CD90), de las células de 11 pacientes con anomalía del 5q: el 92% a 100% de las células tuvieron delección del 5q (11).

La delección 5q fue a menudo detectada en el Cd34+. CD19+, reflejando células pro-B aisladas de pacientes con SMD de tipo 5q, lo que refleja un compromiso del compartimiento linfocitario.

Hay que considerar que son importantes las anomalías citogenéticas en la predicción de la supervivencia y la valoración del riesgo de transformación en LMA.

Si bien es cierto, las anomalías citogenéticas, no son específicas para un subtipo de SMD, sin embargo, la única correlación citogenética-morfológica que existe es la del "síndrome 5q", se han reportado anomalías cromosómicas en el 40 a 60% de pacientes con SMD. Así:

Monosomía del 7 o d (7q), como única anomalía, esta monosomía parece ser la más común en el SMD pediátrico.

Trisomía 8, de ligero mejor pronóstico que la monosomía 7.

Cromosoma anormal 17, que es reemplazado por el brazo largo del isocromosoma.

Delección del 5q son los que tienen el mejor pronóstico

Delección del 20q

Los análisis citogenéticos de los progenitores de la MO han confirmado que estos desórdenes resultan de la expansión clonal de un progenitor hematopoyético multipotente o pluripotente (12). Como el SMD es más frecuente en personas de más de 50 años, es clara la dependencia con la edad para su desarrollo, tanto de novo como del SMD secundario, implicando factores inherentes a la senescencia hematopoyética, como a insultos genéticos espontáneos o químicos, los que representan importantes rasgos patogénicos

Aunque la asociación de cromosoma Ph con preleucemia es extremadamente rara, hay pocas comunicaciones de cromosoma Ph en SMD, el significado no es conocido, Shibuya y col (13) han reportado un caso de doble cromosoma Ph en SMD.

Sobre la hematopoyesis normal pueden actuar los insultos tóxicos y la edad, dando alteraciones clonales que progresan a mielodisplasia originando cariotipos anormales.

Ultimamente, se ha comunicado un subgrupo de RARS (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), con marcada elevación de plaquetas, aproximadamente el 50% de estos pacientes presentan mutación JAK2, este provee una vinculación entre SMD y desórdenes mieloproliferativos.

El conocimiento de la patogénesis del SMD continúa en evolución, varias conclusiones pueden ser hechas, el mayor cuerpo de evidencia indica que la concatenación de factores que incluyen la susceptibilidad del huésped, edad, sexo, exposición acumulativa a leucemógenos, influyen el riesgo de desarrollar SMD (14) (15).

Los mecanismos moleculares que están en el desarrollo del SMD son difíciles de precisar, sin embargo, la distinta sensibilidad de esta enfermedad a los inhibidores del ADN-metil transferasa y perfiles epigenéticos marcadamente anormales que sugieren la existencia de un mecanismo epigenético en la que subyace la enfermedad.

Clasificación

Es recién en el año de 1982, que la French-American-British (FAB) (16), frente a la confusión que existía sobre el SMD, este grupo cooperativo proponen una clasificación morfológica para el diagnóstico y clasificación del SMD. La (FAB) toma en cuenta las diferencias entre subgrupos de acuerdo: con incremento del número de blastos, anemia sideroblástica caracterizada por acumulación de hierro mitocondrial en el eritroblasto e incluye la leucemia mielomonocítica crónica.

Durante la década de 1990, comenzaron a aclararse las variables clínicas adicionales, particularmente el análisis de cromosomas, lo que contribuyó de forma muy especial para la evolución clínica y sobrevida de los pacientes y el riesgo para la transformación leucémica, correspondiendo un mal pronóstico para pacientes con citogenética adversa.

En 1997, los investigadores de Estados Unidos, Europa y Japón, revisaron el tema para formar una base de datos para definir un Sistema Internacional de valoración de estos casos (IPSS, basado en el número de citopenias, porcentaje de blastos en la MO, y riesgo citogenético), dividiendo a los pacientes en cuatro categorías de riesgo, con diferentes probalidades de sobrevida y riesgo para la transformación leucémica.

La clasificación FAB ha sido ampliamente usada desde su introducción y su relevancia clínica ha sido demostrada en numerosos estudios. Sin embargo, cada subgrupo FAB es heterogéneo e incluye casos con variable compromiso de linaje, varias anomalías citogenéticas y una amplia variable clínica. Por eso el 2001 la Organización Mundial de la Salud (WHO), publica una nueva clasificación (17) tabla n° 1.

Esta clasificación ha modificado a la FAB en los siguientes puntos:

- 1) En la definición de leucemia mielóide aguda, disminuyendo el número de mieloblastos de 30% a 20%.
- 2) Ha dividido la anemia refractaria en anemia refractaria de bajo grado (AR) y en anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS),
- 3) Ha subdividido la anemia refractaria con exceso de blastos en dos categorías dependiendo del número de blastos, (RAEB-1) con menos del 5% de mieloblastos y (RAEB-2), con un porcentaje de blastos entre 5% y 19%
- 4) Ha excluido de la clasificación a la leucemia crónica mielomonocítica (CMML), creando un nuevo grupo de enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas

Cuadro n° 1.

Clínica del síndrome mielodisplásico

Los síntomas y signos que pueden presentar los pacientes con síndrome mielodisplásico son los siguientes, Ahmad y col (18) en un estudio de 51 pacientes diagnosticados entre 1975 y 1990, encontró lo siguiente: en cuanto a la edad media fue de 69 años, con valores extremos de 23 a 94 años, solo encontró dos pacientes entre 20 y 30 años, estando la mayoría de los pacientes entre los 70 y 80 años. Como hemos señalado anteriormente en nuestro medio se ve una incidencia del SMD entre 10 y 20 años correspondientes a anemia refractaria.

Al momento del diagnóstico el 75% al 100% presentaban síntomas así: fatiga y debilidad entre 50% y 100%, fiebre entre 25% y 40%, anemia el 100% y manifestaciones hemorrágicas entre

La presentación clínica de los SMD dependerá fundamentalmente del diferente grado de afectación de las tres líneas hematopoyéticas. Es constante la presencia del síndrome anémico caracterizado por palidez, fatiga y debilidad, las manifestaciones hemorrágicas se presentan cuando la serie plaquetaria es severamente afectada, lo mismo sucede con la serie granulocítica en relación a cuadros infecciosos. Menos comunes son los signos físicos, como hepatomegalia, esplenomegalia, linfoadenopatía o hipertrofia gingival que suele ocurrir en el 10%.

Se han descrito también asociaciones del SMD y neoplasias linfoides, especialmente plasmocitomas y macroglobulinemias. Generalmente se trata de SMD, secundario al tratamiento con quimioterapia, también se ha descrito asociado a VIH.

Particularmente en la “enfermedad de bajo grado” el reconocimiento morfológico del SMD puede resultar difícil, para tales casos es importante la apreciación de las líneas básicas de la morfología y su correlación con la clínica y la citogenética (19).

Clasificación del SMD por WHO

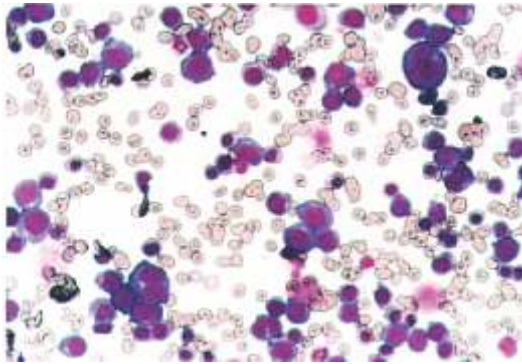
Enfermedad	Hallazgos en sangre	Hallazgos en MO
Anemia refractaria	Anemia No blastos o raros < 1x 10 ⁹ /L monocitos	Solo displasia Eritroide < 5% blastos < 15% Sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos RARS	Anemia No blastos	Solo displasia Eritroide ± 15% de sideroblastos en anillo < 5% de blastos
Citopenia refractaria	Bicitopenia o Pancitopenia No blastos o raros	< 10% de granulocitos o Megacariocitos Displasia ± 10% < 5% de blastos
Citopenia con displasia de multi-linaje RMCD	No Auer-Rods < 1x 10 ⁹ /L de monocitos	No Auer-Rods < 15% de sideroblastos en anillo
Citopenias refractarias Con displasia de multi-linaje y sideroblastos en anillo RMCD-RS	Bicitopenia o pancitopenias No blastos o raros No Auer-Rods < 1x 10 ⁹ /L monocitos	Displasia en 10% en 2 o más líneas mieloides No Auer-Rods < 5% de blastos ± 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos RAEB-1	Citopenias < 5% de blastos No Auer-Rods < 1x10 ⁹ /L monocitos	Displasia de uni o multi-linaje 5 a 9 % de blastos No Auer-Rods
Anemia refractaria con exceso de blastos RAEB-2	Citopenias Blastos 5 a 19% de blastos Auer-Rods +/- < 1x 10 ⁹ /L monocitos	Displasia de uni o multi-linaje 10 a 19% blastos Auers -Rods +/-
Síndrome mielodisplásico inclasificable	Citopenias Blastos no o raros No Auer-Rods	Unilínaje o gran mega-Displasia < 5% blastos No Auers-Rods
SMD asociado a aislamiento de 5q	Anemia < 5% de blastos Plaquetas normales o incrementadas	Normal con incremento de megacariocitos con Núcleo hipopolobulado < 5% de blastos

Cuadro nº 1

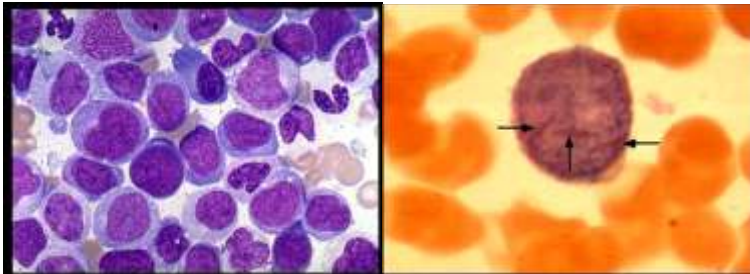
Hallazgo de laboratorio

La anemia es de tipo macrocítica, con bajo recuento de reticulocitos, los hematíes a menudo presentan poiquilocitosis, anisocitosis, basofilia y punteado basófilo. Los leucocitos presentan hipogranulación, hiposegmentación con condensación de la cromatina (anomalía de Pelger-Huet). Las plaquetas se observan con formas de microplaquetas o macroplaquetas. La presencia del número de citopenias dependerá del subtipo de SMD. Es importante el recuento de monocitos.

La médula ósea es muy importante para la clasificación del subgrupo, pues la celularidad puede variar desde la hiperplasia a la normocelularidad y aunque no es común en algunos casos puede haber fibrosis (20). En la MO, generalmente se encuentra hiperplasia eritroide y megacariocítica, con cambios displásicos al igual que en las otras series, dependiendo de cuántas de ellas están comprometidas. También es importante el número de blastos, la presencia de sideroblastos en anillo y cuerpos de Auer rods. El examen citogenético y la morfología permanecen como datos importantes en el diagnóstico del Síndrome Mielo Displásico.



Extendido de MO Anemia Refractaria, mostrando grandes cambios displásicos de la serie eritroide.



Anemia refractaria con excesos de blastos- Cuerpos de Auer

Pronóstico

El tratamiento juega un rol importante en el pronóstico del paciente con SMD y es considerada la edad como factor significativo, es decir pacientes más jóvenes tienen un mejor pronóstico. La morfología continúa como un dato a considerar para el diagnóstico y es una firme herramienta que complementa los hallazgos citogenéticos en la discriminación del pronóstico.

Con el advenimiento del acondicionamiento de intensidad reducida y los regímenes mieloblásticos y las mejoras en la atención de estos pacientes, han sido fundamentales para su tratamiento.

El trasplante de células madres es el único tratamiento curativo, pero existe controversia en lo que se refiere a los de mayor edad, sin embargo, los trasplantes en el 2010, la edad media fue de 55 años, y la edad media de los pacientes fue de 73 años.

En los últimos años, la mejor comprensión de los factores como la correcta estratificación de la enfermedad y el desarrollo del índice de comorbilidad del trasplante de células hematopoyéticas han permitido perfeccionar el proceso, lo que se acepta ampliamente para los pacientes más jóvenes y persiste la controversia para los de mayor edad, sin embargo, parece razonable proceder al trasplante con menos del 5% de mieloblastos (21).

En aquellos pacientes con enfermedad de "bajo grado", el reconocimiento morfológico del SMD puede ser difícil y crear una indecisión diagnóstica. En tales casos, la apreciación de la morfología y su correlación con la clínica y la citogenética, es esencial para el manejo del paciente.

Existen otros factores para el pronóstico tal como lo señala Lim (22) el considera que la carga de Fe se considera como un dato adverso

Por lo tanto, es importante un buen extendido de la lámina periférica, una buena muestra de aspirado de MO y una excelente coloración de la lámina. El aspirado debe ser estudiado, para displasia, porcentaje de blastos, sideroblastos en anillo, lo que resultará importante para el diagnóstico y predicción del pronóstico.

Aunque los blastos expresan el CD34, por citometría de flujo no todos los blastos expresan CD34, complicándose la comparación con los blastos obtenidos visualmente. Aunque la MO, según Bowen (22), no siempre es necesaria para establecer un diagnóstico de SMD, pero sí ofrece valor diagnóstico e información pronóstica. Uno de los más difíciles desafíos en el diagnóstico del SMD, es el que la displasia morfológica no es específica para SMD, puede ser vista en otras condiciones, incluyendo anemias megaloblásticas, anemia congénita diseritropoyética, exposición a tóxicos como alcohol y arsénico, después de terapia citotóxica y terapia con factor de crecimiento, en HIV y Parvo virus-19 (24).

Además de un pequeño número de displasias eritroide, granulocítica, megacariocítica, puede ser vista en la MO de sujetos normales (25).

Es indudable la importancia que tienen las anomalías citogenéticas en la predicción de la sobrevida y en la valoración del riesgo de transformación en LMA tablas 2, 3 y 4. Pero las anomalías genéticas, como y se ha mencionado, no son específicas del SMD, la única correlación citogenética/ morfológica que existe es la del "síndrome 5q".

El primer sistema Internacional de graduación pronóstica, (IPSS), representa el sistema aceptado a nivel mundial para el manejo y decisión de ensayos clínicos (26).

Pronóstico

Pronóstico	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos % MO	< 5%	5 a 10%		11 a 20%	21 a 30%
Cariotipo	Bueno	Intermedio	-	Pobre	-
Citopenias	0/1	2/3	-	-	-

Cariotipo

Bueno: Normal, -Y, 5q, 20q

Pobre: +/- 3 anormalidades o anomalías del 7

Intermedio: otras anomalías

Tabla n°2

Sobrevida y riesgo de LMA (IPSS)

	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Score	0	0.5 a 1.0	1.5 a 2.0	± 2.5
Evolución a LMA	19%	30%	33%	45%
Media de años a LMA	9.4	3.3	1.1	0.2
Sobrevida media años	5.7	3.5	1.2	0.4

Tabla n° 3

Como la mayoría de los pacientes son adultos, la quimioterapia puede ser mal tolerada. Por eso se está empleado la talidomida como un agente antiangiogénico y inhibidor del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF) alfa, el problema resulta por la toxicidad neurológica de la droga, por eso han aparecido análogos de la talidomida, con menores efectos tóxicos.

Otra droga usada es el Imatinib, como un inhibidor del receptor de la tiroquinasa, se han reportado un rápido control hematológico y una remisión citogenética con esta droga.

Sin embargo la primera opción de un tratamiento curativo en pacientes con SMD, es el trasplante de stem-cell alogénicas, lográndose grados de entre 29 a 40 % libre de enfermedad y con un porcentaje de recaída de 23% a 48%, con donantes hermanos HLA-identícos. En grupos tratados con quimioterapia intensiva con o sin trasplante, se logra remisión completa entre 47% y 68%. El tratamiento de elección es el trasplante, en la mayoría de los pacientes más jóvenes, que tienen donante histocompatible. Para pacientes que no tienen hermano HLA-identíco, el éxito con trasplante de stem-cell autólogas parece

El trasplante alógeno logra un tratamiento curativo, lo cual a pesar de los trastornos relacionados con el trasplante hay una mejor calidad de vida, que sumados a los algoritmos de la selección de los donantes también pueden tener un impacto significativo sobre los resultados del trasplante (27).

Bibliografía

- 1) Barker Rhoads CP and Barker WH. Refractory anemia. Analysis of one hundred cases JAMA 1938;110:794-796
- 2) Hamilton-Paterson JL- Preleukemic anemia. Acta Haematol. 1949; 2:309-316.
- 3) Hellstrom-Lindberg, E. Myelodysplastic Syndromes: An Historical Perspective. Hematology 2008(1):1-2.
- 4) Sanz CF, Sanz MA, Vallespit, et al. Predicción de la supervivencia en los síndromes mielodisplásicos, análisis de dos sistemas de puntuación, con valor pronóstico Sangre 1989; 34: 41-46.
- 5) Van Weing ER, Kamps WA, Wossen JM, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: Three case report Br J Haematol 1985; 60:137-142.
- 6) Lopez LF. Mielodisplasia na infancia, Rev Bras Hematol Hemoter 2000; 22 (Suplemento 2): 182-185.
- 7) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloblastic stem cell transplantation and cell therapy as alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and malignant hematologic diseases Blood 1998; 91: 756-763.
- 8) Nimer, SD MDS: A stem cell disorder-But what Exactly is Wrong with the primitive Hematopoietic cells in this disease. Hematology 2008; 1:1-14.
- 9) Nowell P. Chromosome abnormalities in myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 1992; 79: 25-33.
- 10) Figueroa ME, Sk Rabanek L, Li Y, et al. MDS and secondary and display unique patterns and abundance of aberrant DNAMethylation. Blood 2009; 114 (16) 3448-3458.
- 11) Nilsson L, Eden P, Olsson E, et al. The molecular signature of MDS stem-cell supports a stem cell origin of 5q myelodysplastic syndrome. Blood 2007; 110:3005-3014.
- 12) Janssen JWG, Buschel M, Layton M, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem-cell origin Blood 1989; 73:248-254.
- 13) Shibuya A, Tomiyama J, Nakazawa M, et al. A double Philadelphia chromosome in myelodysplastic syndrome Acta Haematol JPN 1989; 52:707-711.
- 14) List AF and Jacobs A. Biology and pathogenesis of the myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 1992; 19:14-24
- 15) Botnick LE, Hannon EC, Obbagy J, et al Variation of hematopoietic stem-cell self-renewal capacity as a function of age further evidence for heterogeneity of the stem cell compartment Blood 1982; 60:268-271.
- 16) Levine EG and Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure Semi Oncol, 1992; 19: 47-48.

-
- 17) Bennet JM, Catovsky D, Daniel MJ, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-199.
- 18) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press: Lyon: 2001
- 19) Ahmad YA, Kiehl R, Papac RJ. Myelodysplasia. The clinical spectrum of 51 patient *Cancer* 1995; 76: 869-874.
- 20) Hellström-linderg E, Willman CH, Barret J and Sauntharajah Y. Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. *American Society of Hematology* 2000:110-124.
- 21) Ghulan J, Mufti and Potter V. myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. *Hematology* 2012; 49-55.
- 21) Pagliuca A, Layton DM, Manoharan A, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: A clinico-morphological study of 100 cases *Br J Haematol* 1989; 71: 499-504.
- 22) Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S, et al. Impact of pre-transplant serum ferritin on Outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute leukemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2010; 34(6):723-27.
- 23) Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes *Br J Haematol* 2003; 120:187-200.
- 24) List AF, Vardiman J, Issa J-P J, and De Witte TM. Myelodysplastic Syndromes *Hematology* 2008:297-301
- 25) Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes *Blood* 1997; 89:2079-2088.
- 26) Bain BJ. The bone marrow aspirate of healthy subjects. *Br J Haematol* 1996; 94: 206-209.
- 27) Koen van Besien. Allogeneic transplantation for AML and MDS: GVL versus GVHD and disease recurrence *Hematology* 2013; 56-62.

Título X. Enfermedades por depósito de lípidos

Introducción

La enfermedad de Gaucher fue la primera enfermedad descrita por almacenamiento lisosomal, convirtiéndose en el prototipo, de este grupo de enfermedades, para la descripción clínica de las variantes de Gaucher de otras como Fabry, Niemann Pick, etc. así como de varios mucopolisacáridos y otros trastornos causados por funcionamiento, defectuoso de enzimas lisosómicas y proteínas de membrana lisosomal (1).

En 1882, un estudiante de medicina francés, llamado Phillipe Gaucher, presentó su tesis de graduación en la que describía lo que él pensaba que era un epiteloma (lo que en la actualidad denominamos linfoma) en una mujer de 32 años de edad con esplenomegalia. En el análisis histopatológico del bazo se destacaba la presencia de grandes células que no eran características de este órgano. El informe de casos posteriores reveló la naturaleza familiar y sistémica de este trastorno, así como también la importante variabilidad de signos, síntomas y edad de presentación (2).

La enfermedad de Gaucher y Niemann Pick, son las dos enfermedades por depósito de lípidos que con más frecuencia se observa en la clínica, por su característica de presentar esplenomegalia y citopenias.

Siendo de las dos la más común la de Gaucher, esta enfermedad tiene una mayor incidencia en judíos Askenazi (judíos de Europa central), tanto como uno en cada 1,000 recién nacidos.

Clasificación

- 1) Enfermedad de Gaucher
- 2) Enfermedad de Niemann-Pick
- 3) Enfermedad de Tay-Sachs
- 4) Síndrome de Histiocito Azul Marino
- 5) Enfermedad de Anderson-Fabry

Incidencia de la enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad heredada en forma autosómica recesiva, siendo muy común entre los judíos Askenazi, población en la cual la incidencia del gen es de 0.034.

El registro de pacientes con esta dolencia se inicia en el año de 1992, en aquel año se contaron 448 casos y al año 2,003, ya se habían registrado 3,337 casos, este incremento se debe a una mayor acuciosidad para el diagnóstico, de este registro el mayor número de casos corresponde a EE.UU. con un 41%, Israel con el 17% y en Sud América, Brasil con el 7%.

Es importante recalcar que tanto el Gaucher, Niemann-Pick y Tay-Sachs, ocurren con elevada frecuencia en judíos Askenazi.

Patogénesis de la Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es el resultado de la deficiencia de la enzima ácido-β glucosidasa, enzima necesaria para degradar una sustancia grasa denominada glucocerebrósido, esta falla provoca su acumulación en los lisosomas de los macrófagos, denominados por esta razón células de Gaucher (Phillipe Gaucher). El depósito de glucocerebrósidos, se debe a la mutación del gen que codifica la enzima lisosomal glucocerebrósida, localizado en el brazo largo del cromosoma 1(1q21), habiéndose descrito más de 300 alelos mutantes. Se hereda como rasgo autosómico recesivo.

La actividad de esta enzima se encuentra significativamente disminuida, tal como fue demostrada por Brady y col en 1965 (3).

Este glucolípido acumulado desplaza las células sanas del hígado, bazo y huesos, produciendo anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y deterioro del sistema óseo.

Un principio rector, en la comprensión de la enfermedad de Gaucher ha sido la identificación de tipos específicos de células involucradas en el proceso del almacenamiento lisosomal.

Los principales órganos involucrados son: bazo, hígado, pulmones y médula ósea ya que estas células involucradas derivian de los macrófagos. El defecto de la enzima ácido-β glucosidasa conduce a la acumulación de un exceso de glucoceramida en los órganos que contienen un número significativo de células con linaje macrófago.

Frecuencia de errores genéticos en la enfermedad de Gaucher

Alelo anormal	Población judía	Población no judía
N370s	67.2%	
84GG	12,5%	0.25%
L444P	3.1%	27.5%
IVS2	3.1%	0.0%
R463C	3.1%	5,0%

Clínica

La enfermedad de Gaucher corresponde a la patología del depósito lisosomal más frecuente, y es una enfermedad crónica, multisistémica y heterogénea, que puede ocasionar consecuencias patológicas irreversibles.

Dos tercios de los casos son diagnosticados antes de los 20 años, el tercio restante es diagnosticado en cualquier momento de la vida, dependiendo del tipo de Gaucher. Esta enfermedad es de una patología clínicamente heterogénea, por lo que se subdivide en tres formas clínicas, tipo I, que es una enfermedad sin compromiso neurológico, tipo II corresponde a una neuropática aguda y el tipo III a una forma neuropática crónica.

El Gaucher **tipo I**, es la presentación más frecuente (90%) de acuerdo al Registro de Gaucher hasta el año 2003, se manifiesta a cualquier edad, teniendo una supervivencia hasta 80 años o más. Se encuentra en todas las razas, pero con preferencia en los judíos Askenazi.

Con el desarrollo de la hepatomegalia, esplenomegalia y extensión a la médula ósea, el proceso patológico se convierte en un círculo vicioso de aceleración de material que activa a los macrófagos que conduce a la producción adicional de macrófagos y por lo tanto células de Gaucher en los tejidos comprometidos

Estos pacientes presentan hepatomegalia, la que puede ser moderada o severa (4). La esplenomegalia puede superar en 5 veces el volumen normal. Trombocitopenia, con cifras menores de 100,000 xmm³, pudiendo llevar a diátesis hemorrágica. La anemia puede hallarse en valores de 8 gr de Hb, además hipermetabolismo.

Dentro del sistema esquelético, frecuentemente coexisten tres presentaciones patológicas, enfermedad focal (lítica y/o lesiones escleróticas con infarto, trombosis y proceso inflamatorio) que pueden progresar a osteonecrosis y la enfermedad local, osteopenia generalizada y osteoporosis defectos del remodelamiento y grandes alteraciones óseas con deformidades de tipo matraz o frasco de Erlenmeyer, adelgazamiento de la cortical del hueso, dolor óseo por crisis óseas, retardo del crecimiento, necrosis avascular, fracturas patológicas, osteopenia e infiltración de la MO por células de Gaucher (5).

Compromiso pulmonar, el pulmón es uno de los sitios de acumulación de macrófagos, sin embargo, sólo el 1% a 2%, presentan manifestaciones francas, como neumopatía intersticial o compromiso vascular, hipertensión pulmonar y una calidad de vida disminuida (6). La terapia de reemplazo enzimática atenúa o revierte muchas de las manifestaciones de la enfermedad.

Tipo II, con una incidencia del 1%, corresponde a la forma neuropática aguda, este tipo es de presentación rara, se manifiesta en la infancia, con un compromiso neurológico severo lentamente progresivo, con hepatoesplenomegalia desde el tercer mes de nacimiento. Con una extensión de vida de 2 años, se da en todas las razas, con muerte precoz por complicaciones neurológicas.

Tipo III, con una incidencia de 5%, se manifiesta en la niñez y en la adolescencia, con compromiso neurológico lentamente progresivo, con una extensión de la vida de 2 a 60 años, estos pacientes, presentan los síntomas y signos de Gaucher tipo I, además de compromiso neuropático, apraxia oculomotora, ataxia y convulsiones.

Diagnóstico

Cuadro clínico

Laboratorio: determinación de la actividad enzimática de ácido β -gluco-glucosidasa en leucocitos, muestran valores por debajo de 50% de los valores normales (control).

Presencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia

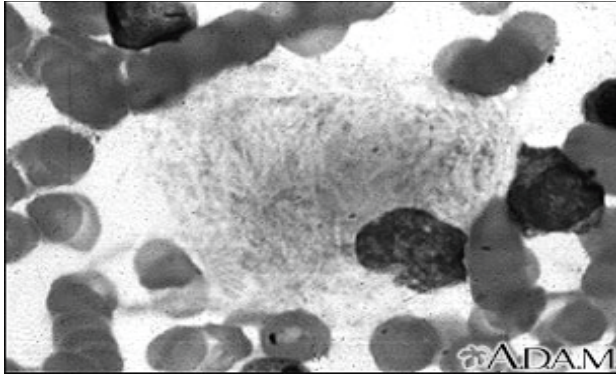
Aumento sérico de la fosfatasa ácida

Aumento de la enzima convertidora de la angiotensina

Niveles de colesterol: disminuidos.

Lesiones óseas, líticas y las clásicas lesiones de matras de Erlenmeyer.

En la biopsia, presencia de las células de Gaucher,



Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher se realiza con Cerezyme, que es un análogo de la enzima B-glucocerebrosidasa humana, producida por tecnología de ADN recombinante.

Esta enzima, cataliza la hidrólisis del glucolípidos glucocerebrosido, el que se descompone en glucosa y ceramida, siguiendo la trayectoria normal de degradación para los lípidos de membrana. Sin embargo, la variabilidad en el patrón clínico y la severidad de la misma, el tratamiento y evaluación de la respuesta terapéutica debe ajustarse a cada paciente. El tratamiento es válido para el Tipo I y tipo III de Gaucher.

Aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollan, anticuerpos IgG, pudiendo tener reacciones adversas, en un número reducido de pacientes como; náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, mareos, escalofríos y taquicardia.

Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick, se produce por una acumulación tisular de fosfolípido, principalmente en los histiocitos debida a déficit de esfingomielinasa, de herencia autosómica recesiva se presenta generalmente en niños pequeños, pero también existe una forma del adulto esencialmente visceral.

La esfingomielinasa es una enzima lisosomal codificada por el gen localizado en el cromosoma 11p15.1-p15.4. Sin embargo, hay mutaciones de la esfingomielinasa, generando cuatro tipos de Niemann-Pick, A, B, C y D, los cuales presentan diferentes características clínicas (7)

Etiología y patogénesis

La herencia de los tipos A y B, son de carácter autosómico recesivo, causados por la mutación del gen de la esfingomielinasa. Hay una mutación del tipo A, que produce enfermedad más severa y otra en el tipo B, que da un cuadro menos severo, los tipos C y D, también tiene una forma de herencia autosómica recesiva y son causadas por una mutación de el gen designado cómo NPC1 (7), cuya función no es muy bien comprendida pero parece que juega rol en el transporte y homeostasis de colesterol.

Patología y manifestaciones clínicas

En el Tipo A, se presenta con compromiso neurológico desde la primera infancia con signos de retardo mental, mientras que el Tipo B, se dan las otras manifestaciones menos las neurológicas.

En los Tipos C y D, se presenta con hepatoesplenomegalia y con la presencia de histiocitos característicos de la enfermedad en la MO y la afección neurológica es de compromiso tardío y la acumulación de esfingomielina suele ser moderada y el principal trastorno metabólico consiste en aumento del colesterol intracelular no esterificado.

Clínicamente cursa con trastornos neurológicos y hepatoesplenomegalia, también puede presentar adenopatías, erupción xantomatosa, infiltrados pulmonares difusos y manchas de color rojo cereza en la retina (8), según el grado evolutivo y la presencia o ausencia de compromiso de sistema nervioso, se consideran varias formas clínicas de enfermedad.

Como se ha mencionado anteriormente en el Tipo A, existe afección neurológica desde la primera infancia, mientras que en el Tipo B, se dan todas las manifestaciones clínicas descritas menos el compromiso neurológico.

Además en los tipos C y D, la acumulación de esfingomielina suele ser solo moderada y el principal trastorno metabólico consiste en el aumento de colesterol intracelular.

Los síntomas clínicos neurológicos que presentan estos pacientes son: paresia de la mirada vertical de tipo supranuclear, ataxia, deterioro intelectual y trastornos extrapiramidales: distonía y coreoatetosis.

Pacientes con el tipo-C, a menudo presentan ictericia neonatal, la que se instala en la niñez, y pueden presentar demencia, ataxia, disartria, distonía, hepato-esplenomegalia, pero no siempre está presente.

El tipo-D de Niemann- Pick, es muy similar al tipo-C, pero se encuentra en poblaciones aisladas en Nueva Escocia (9).

Diagnóstico

Además de la historia y examen clínico, se encuentran las células de Niemann-Pick las que son de gran tamaño, con núcleo excéntrico y citoplasma abundante. Figura n°3.

Esta célula característica de la enfermedad: es un histiocito espumoso que se encuentran principalmente en el hígado, ganglios linfáticos, bazo, médula ósea y ocasionalmente en la piel, pero pueden estar presentes en otras partes del cuerpo. Las células se encuentran cargadas de esfingomielina en los tipos A y B y colesterol, en los tipos C y D.

El tipo-A se presenta en los primeros meses de la vida, los lactantes ganan poco peso, presentan retardo de desarrollo, pueden nacer ciegos y sordos. Durante el segundo año de vida, los niños permanecen echados y quietos con extremidades flácidas e hiporrefléxicas, abdomen agrandado por esplenomegalia y hepatomegalia, linfadenopatías a menudo fino rash xantomatoso, en el Tipo A también se encuentran lesiones óseas, pero estas son mucho menores que las lesiones óseas de Gaucher.

Los pacientes de tipo-B generalmente presentan esplenomegalia y hepatomegalia en la primera década, en los casos moderados la enfermedad puede no percibirse hasta la vida adulta.

La presencia de esta célula de Niemann-Pick es indicativa de la enfermedad pero no es diagnóstica, puesto que pueden encontrarse en otras tesarismosis, donde también pueden verse histiocitos de aspecto espumoso. Para el diagnóstico, se requiere además de la célula la demostración química de la acumulación de esfingomielina o el déficit de la enzima.

Hallazgos de laboratorio

La concentración de hemoglobina puede ser normal o ligeramente disminuida. Típicamente el 75% de los linfocitos presentan de 1 a 9 vacuolas, llenas de lípidos. La MO, contiene las típicas células de Niemann-Pick, con diámetro de 20 a 100 μm (10) el núcleo es excéntrico y citoplasma abundante y pálido, finamente vacuolado de aspecto espumoso. Su presencia es indicativa de la Enfermedad de Niemann-Pick pero no diagnóstica, puesto que en otras tesarismosis también pueden encontrarse.

El diagnóstico requiere: la demostración química, de acumulación de esfingomielina o de déficit de la enzima.

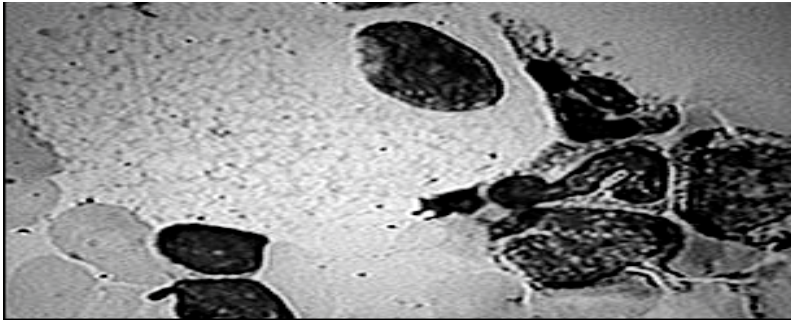


Figura n°3 Célula de Niemann-Pick

Los tipos A y B pueden ser distinguidos de los otros desórdenes por el lípido almacenado que es la esfingomielina y deficiencia de esfingomielinasa en los leucocitos. El tipo-C por la presencia del gen NPC1 y por el estudio de captación de colesterol por los fibroblastos.

Tratamiento

No hay tratamiento específico.

Curso y pronóstico

El pronóstico de Niemann-Pick tipo-A es muy pobre, porque la muerte generalmente ocurre en la tercera década de la vida. Los pacientes con el tipo-B pueden sobrevivir hasta la edad adulta, los pacientes de tipo-C, usualmente mueren dentro de la primera década de la vida (9).

Enfermedad de Tay-Sachs

Es un trastorno genético mortal, por acumulación de una sustancia grasa en el cerebro, causando la destrucción progresiva del sistema nervioso central.

La enfermedad de Tay-Sachs se produce por la ausencia de una enzima llamada beta-hexosaminidasa A, que cataliza la biodegradación de materiales grasos conocidos como ácidos gangliósidos (Gm2), como resultado la GM2 se acumula en el cerebro. Ambos padres deben portar un gen mutado para tener un niño afectado.

Esta enfermedad se produce cuando ambos padres transmiten los genes defectuosos, motivo por el cual existirán portadores y enfermos que corresponden al estado homocigótico presentando estos últimos los síntomas.

La enfermedad se encuentra con más frecuencia en judíos esquenazi (ascendencia centro europea).

Existen tres formas de presentación: infantil, juvenil y adulta.

Sintomatología

Los bebés con ETS se desarrollan de forma aparentemente normal hasta los 4 a 6 meses, luego el desarrollo se interrumpe cuando las células nerviosas se distienden con materia grasa, y empiezan los síntomas: con un deterioro inexorable de las capacidades físicas y mentales, los síntomas neurológicos incluyen demencia, convulsiones y un incremento del reflejo de sobresalto al ruido, los músculos comienzan atrofiarse estableciéndose parálisis, posición flácida, pérdida de las habilidades motoras, pérdida de la visión, sordera, dificultad para tragar, músculos espásticos, debilidad o parálisis.

Una forma mucho más rara es la presentación en pacientes entre los 20 y 30 años y se caracteriza por una marcha inestable y el deterioro neurológico progresivo, también tienen manchas en los ojos "rojo cereza".

Considerando el pronóstico, incluso con los mejores cuidados, los niños con enfermedad de Tay-Sachs, generalmente fallecen a los 4 años, por infección recurrente.

Diagnóstico

Cuadro clínico y determinación de la actividad de la hexosaminidasa A

Tratamiento

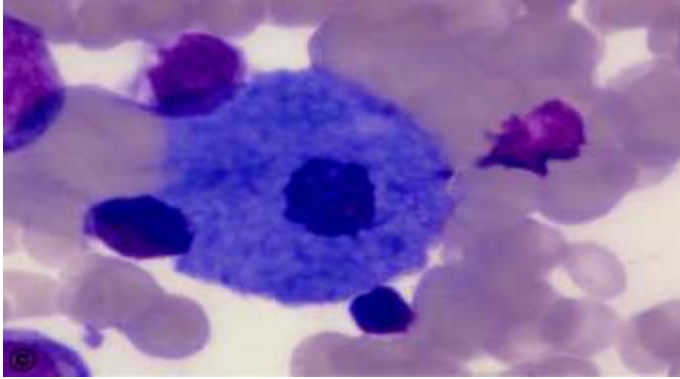
Actualmente no existe tratamiento para la enfermedad, solo tratamiento de soporte.

Síndrome de Histiocito Azul Marino

El síndrome de histiocito azul-marino es una lipoidosis de carácter autosómico recesivo, que recibe este nombre por el color que toman los histiocitos cuando los extendidos se tiñen con el Wright.

La enfermedad es caracterizada clínicamente por hepat-esplenomegalia moderada y púrpura

El sustrato acumulado parece ser complejo fosfogluclípido de tipo lipofuscina o sustanciaceroides, que se acumula a causa del déficit parcial de esfingomielinasa, lo que hace que esta enfermedad se considere una variante de Niemann Pick. Pero se debe a una mutación en el cromosoma 19q13,2 en el gen APO



Histiocito Azul Marino

Enfermedad de Anderson-Fabry

Es la segunda enfermedad por almacenamiento lisosómico después del Gaucher, y es de origen hereditario recesivo ligado al cromosoma X, la falla está codificada en el brazo largo del cromosoma X, derivada de mutaciones en el gen que codifica la enzima α galactosidasa, manifestándose por la dificultad para metabolizar la globotriosilceramida dentro de los lisosomas produciendo una acumulación generalizada, por lo que los síntomas dependerán del órgano comprometido.

Sintomatología

Los pacientes pueden mantener un periodo de latencia de años o décadas entre el inicio de la enfermedad y los síntomas. Afecta con mayor frecuencia los hombres homocigotos.

Los síntomas y signos se deberán a la acumulación de la globotriosilceramida, en las paredes de los pequeños vasos, túbulos renales, células glomerulares, nervios y ganglios dorsales.

Encontrándose en estos pacientes lesiones cutáneas como los angioqueratomas, hiposudoración, opacidad de la córnea y cristalino, dolor y parestesias de las extremidades. En los pacientes mayores es posible hallar problemas renales y cardiovasculares.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático no cura, pero existe tratamiento sustitutorio enzimático como Replagal y Fabrazyme

Bibliografía

- 1) Saftng P and Klupermann J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane protein trafficking meets function 2009; Nat. Rev. Mol. Cell Biol 10(9):623-635.
- 2) Weinreb NJ. Avances en la enfermedad de Gaucher: Objetivos terapéuticos y guías para evaluación y monitoreo. Editor invitado. Seminars in Hematology 2004; 41: 3-5. Suplemento.
3. Brasy RO, Kanfer J, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher' Disease Biochem Biophys Res Commun. 1965; 18: 221-225.
4. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry. Demographics and disease characteristic of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Inter Med 2000; 160: 691-709.
5. Weinreb NJ, Charrow J, Anderson HC, et al. Efectiveness of enzyme replacement therapy in 1,028 patients with type I Gaucher disease after 2.5 years of treatment. A report from the Gaucher Registry. Am J Med 2002; 113: 112-119.
6. Dawson A, Elias DJ, Rubenson D, et al. Pulmonary hypertension developing after alglucerasa therapy in two patients with type I Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary síndrome. Ann Inter Med 1996; 125: 901-904.
7. Raddadi AA, Al Twaim AA. Type A Niemann-Pick disease. Journal European Academy of Dermatology & Venerology. 2000; 14: 301-304.
8. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural History of Tipe B Niemann-Pick Disease: Results from a 10 year longitudinal Study Pediatrics 2004; 114: 672-678.
9. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediator of cholesterol homeostasis Science 1997; 277: 228-230.
10. Beutler E. Lipid storage diseases. In: Williams Hematology. 6aed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw-Hill 2001: 899-908.

Título XI. Síndromes mieloproliferativos

Introducción

Años atrás, todas las enfermedades incluidas dentro de este síndrome fueron diagnosticadas como enfermedades independientes. El trabajo de William Dameshek en 1951, provee las bases para entender el SMP como una relación de síndromes, posiblemente con una causa común patogénica, dentro de las que deberían considerarse la Policitemia Vera, la Metaplasia mieloide agnógena, Trombocitemia esencial, Leucemia megacariocítica, Eritroleucemia y Leucemia mieloide crónica, afirmando que estas enfermedades estaban interrelacionadas, proponiendo a este grupo de enfermedades como “enfermedades mieloproliferativas.

El reconocimiento en 1976 del origen monoclonal de las células periféricas y su habilidad para crecer in vitro, en ausencia de adición de factores de crecimiento dio inicio a la búsqueda de alteraciones genéticas como posibles responsables del SMP.

En consecuencia, actualmente los desórdenes mieloproliferativos corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por incremento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que ocurren a nivel de la célula multipotente del sistema hematopoyético (stem cell).

Elas son caracterizadas por incremento de la producción de células hematopoyéticas relacionadas con la hipersensibilidad a las citocinas y virtualmente con una maduración normal. La patogénesis de este síndrome no está completamente aclarado, excepto la que corresponde a la Leucemia Mieloide Crónica.

Podemos considerar que el síndrome mieloproliferativo puede ser ocasionado por las siguientes posibilidades que se enumeran a continuación:

Se producen traslocaciones, inversiones y deleciones de los cromosomas:

- a) Pueden resultar de la expresión de la fusión de genes, que repiten el código de la fusión de las proteínas que son oncogénicas.
- b) O de la sobre o baja expresión de genes, que repiten la codificación de moléculas críticas para el control del crecimiento celular o programando la muerte celular.

Las diferentes mutaciones pueden resultar en fenotipos variables de trastornos muy ligeros a otros muy severos

El efecto del desorden puede alterar el número, estructura y función de cualquier línea celular, resultando fenotipos numerosos y variados.

Estos trastornos monoclonales pueden ser diferenciados en cuanto se refiere al grado de compromiso neoplásico de acuerdo al cuadro siguiente:

1.-) **Con desviación neoplásica mínima:**

Anemia Sideroblástica Idiopática adquirida y H.P.N

2.-) **Con sobre producción de células:**

Policitemia Vera

3.-) **Con moderada desviación neoplásica:**

L.M.C y Mielofibrosis

4.-) **Con moderada a severa desviación neoplásica:**

Anemia Refractaria con Exceso de Blastos

5.-) **Con severa desviación neoplásica:**

Leucemia Mieloide Aguda

Clasificación del Síndrome Mieloproliferativo Organización Mundial de la Salud

1. Policitemia Vera
2. Leucemia Mieloide Crónica
3. Leucemia mielomonocítica crónica
4. Leucemia Crónica neutrofilica
5. Leucemia eosinofílica crónica
6. Mielofibrosis Idiopática
7. Trombocitemia Esencial

Evolución del concepto de Síndromes Mieloproliferativos

La Policitemia Vera fue la primera enfermedad reconocida desde Hipócrates en aquellos pacientes con pletora. Fue Luis Henry Vaquez en 1892, el que publicó una detallada descripción de un paciente con policitemia, en un caso denominado “cianosis con persistente hiperglobulia” (1).

En 1903, William Osler comunicó cuatro casos adicionales que él reconoció como una nueva enfermedad (2). Hasta ese momento, la definición de “verdadera policitemia” no excluía el incremento de las células hematopoyéticas, debidas a hipoxia y enfermedades cardíacas, que ahora son clasificadas como “eritrocitosis secundarias”.

Epstein y Goeddel en 1934 describió el primer caso de “Trombocitosis Esencial (ET), denominándola como “trombocitemia hemorrágica”, él pensaba que un estímulo no descubierto hasta ese momento era el responsable (3).

En 1951 en un editorial publicado en Blood, “Algunas especulaciones sobre síndromes mieloproliferativos”, sugiere que los conflictos existentes entre estas enfermedades, que incluyen Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Policitemia Vera (PV); Metaplasia Mieloide agnógena (MMA), Trombocitemia esencial, leucemia megacariocítica y eritroleucemia, pueden estar íntimamente relacionadas (4).

Veintitrés años después, en 1974 Prachal y Axelrad; probaron que la expansión de los progenitores hematopoyéticos en pacientes con PV no es derivada por niveles elevados de factores exógenos de crecimiento, si no más bien por progenitores que exhiben un potencial endógeno de crecimiento, siendo capaces de formar colonias eritroides endógenas in vitro (5).

En 1976 Adamson, Fialkow y col, postularon que las células de la sangre periférica de la Policitemia Vera tiene un origen clonal, sugiriendo que el defecto se origina a nivel del stem-cell (6).

En consecuencia, los síndromes mieloproliferativos corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades, cuya lesión ocurre a nivel del stem-cell hematopoyética multipotente anormal, dándole características hematológicas diferentes. La hematopoyesis es generalmente efectiva por lo tanto da lugar a un incremento de los elementos correspondientes en la sangre periférica, es frecuente la evolución a fibrosis medular y falla de la MO o una transformación blástica.

La patología molecular, fundamentalmente es comprendida en el caso de leucemia mieloides crónica (LMC), donde se ha demostrado la presencia del oncogén abl/bcr, con actividad sobre la tirosinokinasas. En el caso de la PV la presencia de la mutación JAK2 (Janus kinasa-2) V617F, causa tres tipos diferentes de fenotipos de enfermedad mieloproliferativa. Esta mutación se encuentra en el 95% en la policitemia vera, en 58% de pacientes con mielofibrosis idiopática (MF1) y en el 50% de trombocitemia esencial (TE) (7). Esta mutación ha permitido una nueva clasificación del síndrome mieloproliferativo, así antes se consideraban a solo 4 entidades dentro de él, ahora además de la Leucemia mieloides crónica (LMC), Mielofibrosis

idiopática (MFI), Policitemia vera (PV) y Trombocitemia esencial (TE), se han añadido Síndrome hipereosinofílico (SHE) y Leucemia neutrofilica crónica (LNC).

La característica de la LMC, PV, MFI, corresponde a la hematopoyesis clonal, excepto algunos casos de trombocitosis esencial (TE). Todos los casos del síndrome mieloproliferativo se caracterizan por incremento de una o dos series hematopoyéticas, con la tendencia a progresar a leucemia mieloide aguda (LMA) (8).

En consecuencia las Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas son desórdenes del stem-cell hematopoyético de origen clonal, que compromete una o más series hematopoyéticas. La proliferación es asociada con una relativa maduración normal de las células proliferantes, resultando en un incremento de células en sangre periférica.

En general la incidencia de este tipo de enfermedades es más frecuente en adultos con un pico de incidencia entre la quinta y la séptima década. La incidencia combinada de todas está entre 6 a 8/100,000 habitantes, aparentemente sin alguna distribución geográfica especial.

La patogénesis del síndrome es debida a una desregulación, proliferación y expansión de los progenitores en la MO lo que da como resultado un incremento periférico de las células. Encontrándose anomalías específicas en la Leucemia Mieloide Crónica.

Policitemia Vera

Introducción

La Policitemia Vera es una enfermedad mieloproliferativa que se desarrolla de una Stem-cell hematopoyética clonal y es caracterizada por el incremento de las células rojas, independientemente de los mecanismos que normalmente regulan la eritropoyesis, además del incremento de las otras dos series.

Se observan dos fases en la Policitemia Vera la 1) proliferativa, asociada a incremento de la masa celular con hiperplasia eritroide normoblástica y hematíes normocíticos normocrómicos y la 2) por una detención de la proliferación o de agotamiento, la MO permanece hiperplásica pero existiendo citopenia, incluyendo anemia, asociada con una eritropoyesis inefectiva y en la MO fibrosis, hematopoyesis extramedular y hiperesplenismo, pero con baja incidencia de leucemia aguda.

La policitemia también se caracteriza por un incremento del volumen total de sangre, existiendo una forma primaria que corresponde a la policitemia vera y la forma secundaria, que es preferible llamarla eritrocitemia, porque en ella solo aumentan los eritrocitos y no presentan la mutación JAK2.

La policitemia vera fue descrita por primera vez en 1882 por Vasquez y Osler 1903, revisó casos propios y otros recogidos de la literatura, describiendo las características de esta enfermedad como cianosis crónica, policitemia, moderada esplenomegalia, debilidad, postración, cefalea y vértigo.

Clasificación de la policitemia (9)

- **Primaria**
 - Policitemia Rubra Vera
- **Secundaria (Eritrocitosis)**
 - Congénitas
 - Hemoglobinas con alta afinidad por el O₂
 - Disminución de 2-3DPG
 - Producción elevada de eritropoyetina autónoma
 - Adquiridas
 - Hipoxemia arterial:
 - Niveles elevados de altura
 - Enfermedades cardíacas congénitas cianóticas
 - Enfermedades crónicas del pulmón.
 - Otras causas que dificultan la liberación de O₂
 - Fumadores crónicos (CoHb)
 - Lesiones renales
 - Tumores renales
 - Quistes
 - Hidronefrosis
 - Estenosis de la arteria renal
 - Transplante renal
- **Endocrinas**
 - Tumores adrenales
- **Misceláneas Tumores**
 - Hemangioma cerebelosos
 - Fibrosis Uterina
 - Carcinoma bronquial

Lesiones Hepáticas

- Hepatoma
- Cirrosis
- Hepatitis

Policitemia Vera

Se observan dos fases en la Policitemia Vera la 1) proliferativa, asociada a incremento de la masa celular con hiperplasia eritroide normoblástica y hematíes normocíticos normocrómicos y la 2) detención de la proliferación o de agotamiento, la MO permanece hiperplásica pero exististe citopenia, incluyendo anemia, asociada con una eritropoyesis inefectiva y en la MO fibrosis, hematopoyesis extramedular y hiperesplenismo, pero con baja incidencia de leucemia aguda.

La policitemia también se caracteriza por un incremento del volumen total de sangre, existiendo como una forma primaria que corresponde a la policitemia vera.

Etiología y patogénesis de la Policitemia Vera

La Policitemia Vera crece de la transformación de una simple stem-cell anormal, que posee un crecimiento selectivo y que gradualmente empieza a ser la fuente predominante en la MO.

Los primeros estudios de clonalidad en la PV fueron hechos por Adamson y Fialkow (6) en 1976, el estudio se realizó a través del marcador del cromosoma X, de deficiencia de G-6PD, en dos mujeres de raza negra, heterocigotas para la enzima, demostrándose, que los eritrocitos, los granulocitos y las plaquetas tenían la misma isoenzima, mientras que los fibroblastos contenían los dos tipos de isoenzimas, es decir en cada caso todos los ligantes de las células hematopoyéticas expresaban cualquiera de las dos enzimas codificadas por el cromosoma X, materno o paterno, mientras las células no hematopoyéticas son mosaicos para ambos tipos de enzimas, lo que se interpretó como demostración de la clonalidad y de su origen en una célula hematopoyética multipotente.

Análisis posteriores, utilizando diversas técnicas moleculares para estudiar la clonalidad, señalan que en el 60% a 80% de pacientes con PV presentan patrón clonal en los granulocitos y policlonal en los linfocitos T, y que algunos granulocitos muestran un patrón policlonal, similar a lo que acontece en la trombocitemia esencial (10).

El examen de las colonias derivadas de la MO, de pacientes con PV, indican que BFU-E (Unidades formadoras de colonias eritroides), con sensibilidad normal, coexisten en la MO con células, que son eritropoyetina independientes o hiporespondedoras. Estas últimas células, tienen la marca de los cambios neoplásicos, que resultan en la producción no controlada de los eritrocitos.

Otras anomalías que han sido descritas, incluyen trastorno de la trombopoyetina, en la mediación de la fosforilación de la tirosina de las plaquetas., comprobándose además que el receptor de la trombopoyetina (Mpl), se halla también muy disminuido, lo que sugiere que la proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la MO de la PV son independientes de la trombopoyetina. También, hay un incremento de la expresión de la actividad de la tirosina -fosfatasa en los precursores eritroides. Los fibroblastos que se acumulan en la MO, de pacientes con PV, conforme la enfermedad progresa, no son parte del clon anormal.

Se ha observado también valores elevados de la proteína Bcl-x1, que es un inhibidor de la apoptosis en los precursores eritroides, lo que explicaría porqué estas colonias pueden vivir sin eritropoyetina, por el contrario, las colonias eritroides de sujetos normales o con eritrocitosis secundaria, expresan valores de proteína Bcl-x, muy disminuidas o ausentes.

Al parecer es una situación similar para la trombopoyetina y la eritropoyetina, por lo que se puede considerar que la PV se origina a partir de la proliferación anómala de una célula hematopoyética multipotente, que adquiere diversas alteraciones genéticas, como las que afectan a la eritropoyetina, trombopoyetina, a la proteína Bcl-x1, la hipersensibilidad a los factores de crecimiento y interleukinas (IL-3, Epo, GM-CSF, IGF-1), una enfermedad acumulativa y no invasiva, con semejanza a lo que ocurre en la LLC.

Últimamente se ha identificado una mutación JAK2 en la mayoría de pacientes con PV y en algunos otros procesos como en la trombocitemia esencial y en una de los progenitores eritroides, lo que podría explicar que la PV corresponda a una pequeña porción de otras enfermedades hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, leucemia crónica mielomonocítica y mielodisplasia (11).

Citogenética

Se han comunicado varias anomalías cromosómicas, pero ninguna de ellas es patognomónica de la PV. El hallazgo citogenético más común es la deleción del brazo largo del cromosoma 20, siguiendo la trisomía 8 y 9.

Los hallazgos de anomalías cromosómicas en pacientes no tratados son del 17%, frente al 45% de pacientes que han recibido agentes mielosupresores. Lo que puede indicar los efectos leucemógenos del agente mielosupresor o indicar que con la progresión de la enfermedad se desarrollan mayores cambios citogenéticos.

Aproximadamente, el 20 % de pacientes tienen anomalías citogenéticas al momento del diagnóstico, incrementándose a 80% en aquellos pacientes seguidos por 10 años.

La incidencia de las anomalías cariotípicas conforme la enfermedad progresa, explicaría el por qué la mayoría de pacientes no tienen anomalías cariotípicas al momento del diagnóstico, es probable la presencia de una mutación somática, cuya naturaleza es desconocida, porque los reacomodos genéticos no parecen ser causa de la enfermedad.

Actualmente con el descubrimiento de la mutación JAK2, que se encuentra en el 70% al 100% de pacientes con PV, y la sitúan como característica de esta enfermedad.

Incidencia

Aunque la mayoría de los pacientes con PV no tienen historia familiar, sin embargo, hay comunicaciones de incidencia familiar pero el modo de herencia es incierto. Es menos frecuente entre pobladores de raza negra que de los de raza caucásiana. Los hombres son afectados más comúnmente que las mujeres. Con una edad media al diagnóstico de 60 años, con un rango de 15 a 90 años, estando la mayoría de pacientes comprendidos entre 50 y 75 años.

La enfermedad parece ser más común en judíos de extracción europea, que la mayoría de poblaciones no judías, como lo demuestra la incidencia en Israel de 6.7 /1'000, y 4.9/1'000, en Baltimore (12) (13)

Anormalidades citogenéticas

Deleción del 20q	8.4 %
Deleción del 13q	3.0 %
Trisomía 8	6.9 %
Trisomía 9	6.6 %
Trisomía 1q	3.6 %
Deleción 7q o monosomía 7	0.9%
Deleción 5q o monosomía 5	3,2%
Mutación JAK2	70% a 100%.

Clínica de la Policitemia Vera

Según el grupo italiano, sobre un estudio de 1,213 pacientes (14), la incidencia de la PV es de 0.8 a 1.5/100,000 habitantes y la edad media de 60 años para varones y 62 en mujeres, con una relación hombre/mujer de 1.2/1, es decir con un pequeño incremento para varones, los pacientes con Policitemia Vera pueden presentar: astenia, cefalea, adelgazamiento, molestias epigástricas, prurito y gota.

Dentro del examen clínico se suele encontrar plétora, inyección conjuntival, cianosis, esplenomegalia e hipertensión arterial, es relativamente frecuente la presencia de prurito generalizado, usualmente después del baño, probablemente por hiperhistaminemia.

La principal causa de mortalidad son las complicaciones trombóticas, del total de las trombosis el 50% corresponden a trombosis arteriales y las venosas al 38%.

La mortalidad de los que recibieron quimioterapia fue 3 a 4 veces superior a los que no fueron tratados con mielosupresores. El 69% de los enfermos entre 40 y 60 años y más de 90% de menos de 40 años, vivieron más de 15 años, con el grado de mortalidad de 2.94/muertes/100 pacientes/año.

Los factores de riesgo los representan el hematocrito, por lo que se aconseja mantener al paciente con un hematocrito de 45% y el otro factor son las plaquetas, por eso se deben mantener ellas por debajo de 400,000 x mm³. El 3.1 % de muertes se deben a complicaciones hemorrágicas.

En la evolución de la enfermedad puede observarse una fase inicial asintomática, que puede cursar solo con eritrocitemia y otra sintomática para pasar a una fase estable (spent-phase) , algunas veces después de algunos años hasta 20 años o más la eritrocitosis de paciente con PV, comienza gradualmente a disminuir su nivel de eritrocitos y durante esta fase , la fibrosis de la MO comienza a ser más marcada y el bazo crece aún más, las plaquetas pueden quedar elevadas al igual que los granulocitos y pudiendo continuar con MMA (mieloesclerosis) y la otra posibilidad es que se transforme en LMA.

La transformación en MMA tiene compromiso leucoeritroblástico y extensa fibrosis de MO, el paciente cuando alcanza esta etapa la terapia no modifica el curso de esta fase y la mayoría de los pacientes mueren a los tres años por LMA. Esta MMA se produce en el 10% de los pacientes a los 10 a 15 años y el 20 % a 50%, después de 20 años.

La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 3 años, después de establecido el diagnóstico de MMA, aunque el 30 % viven entre 6 a 7 años. (15).

Causas de muerte en la Policitemia Vera

Cardiovasculares

Trombosis arteriales	24.0%
Tromboembolismo venoso	5,2 %
Otras causas cardiovasculares	7.3%
Hemorrágicas	3.1%

Cáncer

LMA	14.6 %
Cáncer de mama	2.6%
Cáncer colonorectal	3.1 %
Cáncer de pulmón	2.1 %
Otros cánceres	7.3 %

Complicaciones de la PV

Mielodisplasia	0.5 %
Fase Spent	2.1%
Otras causas	28.1 %
Barbuit J y Finazzi (16)	

Se han desarrollado una serie de criterios para establecer el diagnóstico de PV, Pearson (17), ultimamente ha propuesto incluir a la mutación JAK2 (V617F), porque la mutación JAK2 está presente en la mayoría de los pacientes con PV, pero también está presente en la 1/2 de pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis (MF), pero inicialmente los hallazgos hematológicos son diferentes.

El paciente con PV debe ser diagnosticado en base al aumento de la masa de eritrocitos, saturación normal de O₂, o ausencia de incremento de eritropoyetina y positivo para mutación JAK2 (V617F).

Diagnóstico

Diferencia entre Policitemia Vera y Eritrocitosis

Hallazgos	Policitemia Vera	Eritrocitemia
Esplenomegalia	Presente	Ausente
Leucocitosis	Presente	Ausente
Trombocitosis	Presente	Ausente
Volumen eritrocítico	Incrementado	Incrementado
Saturación arterial O ₂	Normal	Disminuido o normal
Vit B12	Incrementada	Normal
Fosf, Alcalina leucocitaria	Incrementada	Normal
Médula Ósea	Pan Hiperplasia	Hiperplasia eritroide
Eritropoyetina	Disminuida	Incrementada
CFU-E crecimiento endógeno	Presente	Ausente
Agregación plaquetaria con epinefrina	Presente	Ausente

Criterios para diagnóstico de PV

- **A1** Incremento de eritrocitos (> 25 %, sobre lo normal) o hematocrito > 0.60 hombres y 0.56 mujeres
- **A2** Ausencia de eritrocitosis secundaria
- **A3** Esplenomegalia palpable
- **A4** Presencia de mutación JAK2 (V617F), u otras anormalidades citogenéticas
- **B1** Trombocitosis (> 400 x 10⁹/L)
- **B2** Leucocitosis neutrofilica (> 10x10⁹/L, fumadores > 12.5 x10⁹/L)
- **B3** Esplenomegalia demostrada por ecografía o gammagrafía
- **B4** El característico crecimiento de BFU-E o reducida eritropoyetina en suero

Diagnóstico

A1 + A2 + otra A o dos B = Establece el diagnóstico de PV
Pearson TC (17). Campebell (18).

Hallazgos de Laboratorio

En la práctica el primer paso en el diagnóstico de la PV es un hematocrito de más de 60 %, acompañado de leucocitosis y en muchos casos en la fórmula se encuentra basofilia o eosinofilia. La MO presenta panhiperplasia, encontrándose disminución de la hemosiderina por hiperconsumo, acompañada por una ferritina comúnmente disminuida. La FAL (fosfatasa alcalina leucocitaria) en los leucocitos con valores encima de 100, incremento de la vitamina B12, por incremento de la transcobalamina I, debido al aumento de la masa de granulocitos, incremento de la DHL y hiperuricemia. La eritropoyetina puede ser normal o disminuida.

Al momento del diagnóstico 15 a 20 % de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas y cuando son tratados con alquilantes sube a 45%, la anomalías más frecuentes son: deleción el 20q y 13q y trisomía 8 y 9 (19), actualmente asume importante rol la mutación JAK2.

Terapia de la policitemia Vera

El pronóstico de los pacientes no tratados, en la primera mitad del siglo XX, tuvieron aproximadamente una sobrevida media de 18 meses, sin embargo, el advenimiento de la venisección, junto con los agentes antitrombóticos y citoreductores mejoró la sobrevida. Comparado con la población general, los pacientes con Policitemia Vera muestran incremento de mortalidad, por trombosis que es prevalente en los pacientes de mayor edad, mientras que la transformación a leucemia aguda o mielofibrosis reduce la vida de los pacientes más jóvenes.

La PV en su fase pletórica permanece por muchos años, después de lo cual entra en un período de fase "spent" o lenta, caracterizada por una caída de la cuenta de hematíes y una progresiva esplenomegalia.

Durante la fase pletórica, se debe intentar el tratamiento para lograr la remisión de los síntomas y disminuir las complicaciones como las trombosis tanto arteriales como venosas.

La flebotomía permanece como piedra angular en el tratamiento de la PV, se debe mantener el hematocrito de 45%, basado en el estudio de Pearson y Wetherley-Mein (20). En la mayoría de los pacientes se requiere de los agentes mielosupresores. Cuando se compara las ventajas y desventajas de los tratamientos, se puede escoger el tratamiento más adecuado para cada caso tabla n° 1.

La sangría junto con agentes antitrombóticos y citoreductores, ha mejorado considerablemente la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Como se ha señalado se tiene que mantener como objetivo el hematocrito en 45%. Hay que manejar los factores de riesgo trombótico, se puede administrar dosis bajas de aspirina. Se debe considerar la citoreducción, si el paciente es intolerante a la venisección, incremento de la trombocitosis y progresiva esplenomegalia. Cuando se elige citoreducción, se debe considerar si los pacientes son menores de 40 años, se debe aplicar interferón alfa y si son mayores de 40 años administrar hidroxiúrea.

Tratamientos de la Policitemia Vera

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
Flebotomía	Bajo riesgo, fácil administración	No controla leucocitos ni plaquetas
Hydroxiúrea	Bajo riesgo, leucémico, controla leucocitos y plaquetas	Requiere terapia continua
Busulfan	Fácil administración, remisión prolongada, riesgo leucémico no alto	Sobredosis produce mielosupresión, administración prolongada, toxicidad cutánea y pulmonar
P32	Prolongado control de los leucocitos	Caro e inconvenientes relativos, moderado riesgo leucémico
Clorambucil	Fácil administración, buen control de leucocitos y plaquetas	Sobre dosis produce mielosupresión, administración prolongada toxicidad cutánea y pulmonar
Interferon	Bajo potencial leucemógeno	Inconveniente costo, frecuentes efectos secundarios
Angrelide	Efecto selectivo en plaquetas	Efecto selectivo en plaquetas

II.- Secundaria (Eritrocitosis)

Congénitas

Hemoglobinas con elevada captación para el O₂

Las mutaciones que resultan en cambio de la estructura primaria de las cadenas globínicas alfa y beta, dan hemoglobinas anormales, que con ciertas sustituciones de aminoácidos, pueden resultar en incremento de la afinidad por el O₂, estas hemoglobinas, no se desprenden fácilmente del O₂, causando hipoxia tisular con la eritrocitosis correspondiente.

Disminución de 2-3DFG

También la deficiencia enzimática de 2-3DPG: al disminuir esta enzima que es la que produce incremento de la afinidad de la hemoglobina por el O₂, disminuye su capacidad de afinidad y trae incremento del nivel de hemoglobina.

Eritrocitemias inapropiadas

Eritrocitosis familiar, la mayoría de los casos muestran mutación en el receptor de la eritropoyetina y se hereda cómo forma autosómica dominante.

Eritrocitemias Adquiridas

Eritrocitemia de altura

Vioult en 1890, realizó en la ciudad de Morococha, situada a 4,540 m.s.n.m, el primer estudio hematológico en las grandes alturas, encontrando una eritrocitosis marcada en los pobladores de esas zonas.

En 1925 Bancroft, realizó una expedición a Cerro de Pasco, situada a 4,300 m.s.n.m, desarrollando estudios más avanzados con relación a la altura, los que sirvieron a los autores peruanos, en una segunda etapa como Monge y Hurtado y Merino, quienes hicieron apreciables investigaciones, estableciendo que el hombre que vive en las alturas tiene una fisiología diferente de los que viven a nivel del mar. Producto de estas investigaciones, llevaron a la creación del Instituto de Investigaciones de Altura, en la Universidad Mayor de San Marcos.

Posteriores estudios hematológicos, muy detallados fueron publicados por Hurtado y Merino y a continuación los estudios de Cesar Reyanfarge, clarificaron todo lo relacionado con el aspecto hematológico, de la eritrocitemia de altura a través de muchas investigaciones (21).

Se considera de importancia este tipo de eritrocitosis, pues 140 milloes de personas viven por encima de los 2,500 metros (22). y en el caso de Perú aproximadamente son 9 millones de habitantes que residen estas alturas.

Los diferentes tipos de mecanismos que emplea el organismo cuando se enfrenta a una situación de hipoxia incluyen la acomodación, la aclimatación y la adaptación. La acomodación es la respuesta inicial a la exposición aguda a la hipoxia de altura y se caracteriza por aumento de la ventilación y de la frecuencia cardíaca.

La aclimatación se presenta en los individuos que están expuestos temporalmente a la altura y que en cierto grado, les permite tolerar la altura. En esta fase hay un incremento en la eritropoyesis, aumenta la concentración de hemoglobina y mejora la capacidad de transporte de oxígeno, se le conoce también como aclimatación adquirida. La adaptación es el proceso de aclimatación natural donde entran en juego las variaciones genéticas y la aclimatación que les permite a los individuos nacer, crecer y reproducirse en la altura en forma natural y normal. Para conseguir la adaptación se requiere el paso de muchas generaciones (23). Está bien establecido, que el incremento de la ventilación pulmonar, es un importante mecanismo, que permite a todos los que ascienden a la altura, compensar esta disminución de la tensión de O₂.

El hombre que habita las grandes alturas posee definido grado de eritrocitemia, como un mecanismo de adaptación a la baja presión barométrica.

Conforme se incrementa la altura, disminuye la presión atmosférica de O₂ y aumenta en la misma proporción la hemoglobina, como un mecanismo compensatorio. La disminución de la presión parcial de O₂ en el aire inspirado, determina la baja saturación arterial de O₂, la cual constituye el estímulo para la mayor producción de eritrocitos y por consiguiente de hemoglobina. El estímulo hipoxémico solamente está restringido a los elementos de la serie eritroide, dentro de este aspecto fisiopatológico pueden presentarse dos condiciones: soroche agudo y crónico.

Mal de montaña agudo o soroche agudo

Está establecido que el incremento de la ventilación pulmonar y aumento de la frecuencia cardiaca son importantes mecanismos que permite a todos los que ascienden a la altura, como los habitantes de la costa, que viven al nivel del mar, al ascender a las grandes alturas no llevan la suficiente cantidad de eritrocitos para controlar su nivel de oxígeno, conforme se va ascendiendo al disminuir la concentración de O₂ de la atmósfera.

Una persona, si es varón tiene 15 gr/Hb a nivel del mar, pero al ascender necesita una mayor cantidad de hemoglobina para poder acomodarse a la altura. Esta falta de transportadores de O₂, obliga al organismo a poner en juego sus mecanismos que le permiten acomodarse a esta nueva situación, pero que al inicio no son suficientes, produciendo una variada sintomatología, desde cefalea a cuadros graves como edema pulmonar agudo. En un trabajo de revisión de Gonzales (24) señala además, la importancia de la testosterona en la aclimatación y adaptación a la altura.

Mal de montaña crónico, soroche crónico o enfermedad de Monge

Las investigaciones de Paul Bert, de Viault, en los Andes Peruanos, las de Mosso en los Alpes italiano, los de Cooke y sus colaboradores en los picos de Tenerife, la del profesor alemán Zuntz en el mismo lugar, las de Haldane, Henderson, Schneider en Pike's (Colorado) y las de Barcroft, 1922, Binger, Bock, Dogar, Forbes, Harrop, Meakins, Reofield, son las de mayor importancia por llevarse a cabo en Cerro de Pasco, localidad situada una altura de 14,200 pies sobre el nivel del mar y habitada por una población de 10,000 habitantes, las que han tenido por objeto el conocimiento de las condiciones de vida en las alturas y por resultado la apreciación fisiológica de los mecanismos de adaptación en esas zonas, agregando además informaciones de importancia sobre los procesos de inadaptación fisiológica, generadores del "Soroche" o Mal de montañas.

Pero infortunadamente, no estudiaron el problema en lugares habitados de los andes peruanos, se apercibieron de la existencia de una enfermedad, caracterizada por la desadaptación permanente a la vida en las grandes alturas, que ataca a los recién llegados como a los residentes y aún a los nativos que fue dada a conocer por Monge en 1924.

Por esta razón, la conocemos como Enfermedad de Monge. La que no es más que una pérdida de la adaptación a las grandes alturas, en los residentes. El mal de Montaña Crónico o Soroche Crónico está caracterizado principalmente por una acentuación de la eritrocitosis encontrada

en las grandes alturas. Por ejemplo: la media de hemoglobina en Morococha es de 20.4 g % y en el soroche crónico es de 24 g % de hemoglobina (25).

Esta eritrocitosis excesiva causada por una baja saturación arterial de oxígeno y una insuficiencia ventilatoria, es la causante de la sintomatología del paciente como: cianosis de nariz y manos, escleras intensamente coloreadas por distensión de vasos. En el sistema digestivo: el paciente se muestra inhabil para ingerir los alimentos más que anorexia, por los problemas posteriores a la ingestión.

Además disnea respiratoria, insuficiencia cardiaca. Hay incremento de la viscosidad 14 veces mayor que del agua, afectando el SNC, lo cual determina las alteraciones neurosíquicas, cefalea, disminución de la memoria, parestesias y ataxia.

Eritrocitosis por enfermedad cardio-pulmonar

Los pacientes con shunt de derecha a izquierda cardiacos, desarrollan eritrocitosis por desaturación de la hemoglobina, en el caso del shunt por mezcla de sangre arterial y venosa, en pacientes con enfermedades pulmonares con defectos de ventilación, como la enfermedad obstructiva pulmonar crónica, también desarrollan eritrocitosis, sin embargo, los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar, son cianóticos pero no todos eritrocitémicos.

Síndrome de Pickwick

Como consecuencia de una excesiva obesidad, el síndrome se caracteriza por severa hipoxemia arterial e hipercapnea, somnolencia y eritrocitosis y la somnolencia por una combinación de hipoventilación central y periférica.

Eritrocitemia del fumador

En los fumadores no excesivos se forma carboxihemoglobina, la cual no transporta O₂, lo que lleva al incremento de la hemoglobina para satisfacer la necesidad por el O₂. En el caso de los fumadores inveterados se produce un envenenamiento crónico por el monóxido de carbono, lo que lleva a la hipoxia tisular y eritrocitosis, también puede causar disminución del volumen del plasma, lo que puede explicar además, como otra causa el incremento de eritrocitos.

Eritrocitemia renal

En los quistes renales solitarios, la enfermedad poliquística, hidronefrosis e hipernefomas entre 1% a 3%, es posible encontrar eritrocitosis, en la mayoría, de los quistes renales, en el líquido se ha encontrado eritropoyetina.

En los pacientes con hipernefomas los valores de eritropoyetina en suero y orina, se hallan con niveles superiores a lo normal.

La estenosis de la arteria renal también se encuentra eritrocitemia.

Eritrocitosis en tumores de tejido conectivo

En miomas uterinos, una posible explicación puede ser encontrada en que una gran masa abdominal cause interferencia mecánica, con el suplemento de sangre al riñón.

Tumores de cerebro

En los hemangiomas del cerebelo: el 15% de pacientes pueden presentar eritrocitemia.

Lesiones hepáticas

Se ha descrito en hepatomas, cirrosis y hepatitis eritrocitemias. En 1958, McFadzean y col comunicaron que cerca de 10%, de pacientes con hepatocarcinoma en Hong Kong, desarrollaron eritrocitosis.

Enfermedades endocrinológicas

La liberación de hormonas por determinadas glándulas endocrinas juegan un rol en la modulación y grado de producción eritroide. Así se produce anemia por deficiencia de la pituitaria y probablemente la causa más importante puede ser atribuída a la TSH. La hipofunción de la hipófisis a menudo produce leucopenia y anemia normocítica normocrómica. La terapia de reemplazo con una combinación de hormona, tiroidea, adrenales y gonadales suelen corregir la anemia.

La anemia observada en el mixedema y otras condiciones de hipotiroidismo, pueden ser complicadas con deficiencias nutricionales, sin embargo, muchos pacientes con hipotiroidismo tienen anemias hipoplásticas que no responden a la terapia con fierro, vitamina B12 o ácido fólico. La anemia normocítica normocrómica es lo usual, frecuentemente pero se puede encontrar anemia microcítica hipocrómica por deficiencia de Fe.

En la disfunción adrenal, por ejemplo en la enfermedad de Addison: se observa anemia normocítica normocrómica, por reducción del volumen plasmático. La administración farmacológica de estas hormonas puede causar eritrocitosis, como se observa en la enfermedad de Cushing.

En el feocromocitoma, se produce incremento de los niveles de eritropoyetina, con la eritrocitosis correspondiente, pero cuando es extirpado el tumor también desaparece la eritrocitosis. La disfunción gonadal produce anemia porque los andrógenos son estimulantes de la eritropoyesis, como los estrógenos tienen moderado efecto depresor de la misma.

Bibliografía

1. Vaquez H. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante CR Soc Biol (Paris) 1982; 44:384-388.
2. Osler W. Chronic cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. Am J Med Sci. 1903; 126:187-201.
3. Epstein E, Goedel A. Hämorrhagische Thrombocythämie bei vascularer Schrumpfmilz. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. 1934; 292: 233-248.
4. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndrome. Blood 1951; 6:372.
5. Prchal JF, Axelrad AA. Bone-marrow responses in polycythemia vera (carta). N Engl J Med. 1974; 290: 1382.

-
6. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia Vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976; 295: 913-916.
 7. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders *Lancet* 2005; 365: 1054-1061.
 8. Vainchenker W and Constantinescu N. A unique activating mutation in JAK2 (V617f) is at the origin of polycythemia Vera and allows a new classification of myeloproliferative diseases. *Hematology* 2005: 195-200.
 9. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias *Semin Hematol* 1975; 12: 339-351.
 10. Briere J, El-Kassar N. Clonality markers in polycythemia and thrombocytemias. *Bailliere's Clin haematol* 1998; 11(4):787-801.
 11. Silva M, Richard C, Benito A, Sanz C, Olalla I, Fernández Luna H. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med* 1998; 338:564-571.
 12. Modan B: An epidemiological study of polycythemia Vera in the Jewish Blood 1971; 37:172-176.
 13. Beutler E. Polycythemia. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *En. Williams Hematology*. Ed. 6^a. McGraw-Hill-2001; pp.689-701
 14. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995; 123: 656-664.
 15. Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia Vera: An analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or P32 between 1969 and 1981 *Semin Hematol* 1997; 34: 6-16.
 16. Barbuit J, Finazzi G. III. The basis of current management strategies and future perspectives in polycythemia vera. *En. Hematology* 2000: 61-66.
 17. Pearson TC, Messinezy M, FRCP, FRC Patl, and Wes. The diagnostic criteria of polycythemia rubra Vera. *Leuk Lymphoma*. 1996; 2:87-93.
 18. Campebell PJ, Green AR. Management of polycythemia Vera and essential thrombocytemia. *Hematology* 2005: 201-208.
 19. Diez-Martin H, Graham DL, Pettit RM, Dewald GW. Chromosome studies in 104 patients with polycythemia Vera *Mayo Clin Proc* 1991; 66:287-299.
 20. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocyt in primary proliferative polycythaemia. *Lancet* 1978; 2 1219-1222.
 21. Reynafarje C. La adaptación a las grandes Alturas. Contribución peruana a su estudio. Concytec. 1990.
 - 22) Moore LG. Human genetic adaptation at high altitud. *ALT Med Biol* 2001; 2:257-279
 - 23) Gonzales GF, Villena A. Aclimatación y adaptación. En el fútbol y la aclimatación en la altura. *IIAD. Lima*. 1998:23-46.
 - 24) Gonzales GF. Hemoglobina y Testosterona: Importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Expo Salud Publica* 2001. Vol28 (1) 92-100.
 - 25) Erslev AJ. Anemia of endocrine disorders. In *Williams Hematology*. Ed. 6^a. Beutler E, Lichtman, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn. McGraw-Hill. 2001:407-411.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Introducción

La LMC fue el primer proceso neoplásico, ligado a una anomalía genética adquirida. La LMC es un proceso mieloproliferativo crónico, siendo la más frecuente de todas las enfermedades del síndrome mieloproliferativo.

La LMC incluye la clásica LMC, la leucemia crónica mielomonocítica, a la leucemia mielomonocítica juvenil y la leucemia neutrofilica crónica, síndrome hipereosinofílico..

La LMC clásica se presenta con anemia, leucocitosis granulocítica, basofilia absoluta, número de plaquetas normales o elevadas, frecuente esplenomegalia, MO hiper celular, el 90% de los pacientes muestran cromosoma Ph⁺ y el examen molecular revela, en el 99% de casos el reacomodo del gen bcr/abl en el cromosoma 22 y 9 (1).

La enfermedad tiene propensión a evolucionar a una fase crónica, posteriormente a una fase acelerada y luego se transforma en crisis blástica, semejando al final una leucemia mieloide aguda.

Bennet en Escocia y Virchow en Alemania, en 1845, describen esta enfermedad en pacientes con esplenomegalia, anemia severa y concentraciones elevadas de granulocitos, Bennet, adjudicó estos hallazgos en necropsias a una extrema piemia. Virchow, arguyó en contra de este planteamiento y no fue hasta 1960 que Novell y Hungerford, describieron en esta enfermedad, la pérdida del brazo del cromosoma 21 o 22, designándolo como cromosoma Ph (Philadelphia) (2), en 1970 Prieto y col (3), demostrarían que el cromosoma Philadelphia (Ph) no correspondía al cromosoma 21 sino al cromosoma 22, en 1973, Rowley, descubrió que la aparente pérdida de el cromosoma, era parte de una recíproca translocación entre los cromosomas 9 y 22 (4). Esta translocación creaba un nuevo oncogren bcr/abl de los cromosomas 22 y 9.

Posteriormente, se describe el oncogen bcr/abl como marcador molecular de la LMC, que se halla en el 99% de casos. El gen derivado de cromosoma 9, a pesar de ser transcripcionalmente activo, no parece tener rol funcional en la enfermedad.

Epidemiología

La LMC corresponde entre el 15 % y 20% de todos los casos de leucemias, su incidencia en los países occidentales es de 1.5/100,000 habitantes/año, predominando en la edad media y en la edad avanzada, una media de 50 años (30 y 80 años). El grado de mortalidad es de cerca de 0.9/100,000 habitantes/año en los Estados Unidos, con una frecuencia ligeramente mayor en el hombre que en la mujer, pero el grado de mortalidad se incrementa con la edad.

Etiología

Es sabido que la exposición a dosis elevadas de la radiación ionizante causa un incremento de la LMC por encima de la frecuencia expresada para la población general, el caso más evidente fue el de las explosiones atómicas de Nagasaki e Hiroshima.

Pacientes con espondilitis anquilosante y mujeres con carcinoma de cuello uterino tratados con radioterapia, exhiben una mayor incidencia de LMC.

Los sujetos con LMC tienen un mayor incremento de los antígenos HLA-CW3, CW4, sugiriendo que estos pueden ser marcadores de genes susceptibles para este tipo de leucemia (5).

Estudios anteriores indicaban que el cromosoma Ph puede aparecer después del inicio del evento oncogénico, porque pacientes con LMC han desarrollado el cromosoma Ph durante el curso de su enfermedad, con períodos de desaparición del mismo.

La anomalía de la LMC involucra al gen *abl* del cromosoma 9 y al gen *bcr* del cromosoma 22, lo que ha sido establecido como el oncogen *abl/bcr*, como la causa de la fase crónica de la enfermedad (los oncogenes, son los causantes del crecimiento celular).

La mayoría, de los pacientes con LMC tienen stem-cell hematopoyéticas, las cuales después del tratamiento, no tienen cromosoma Ph o fusión de el gen *abl/bcr*. Estas células Ph negativas, están asociadas con pérdida de la isoenzima de la G-6PD monoclonal, lo que indica la persistencia y reemergencia de hematopoyesis normal policlonal, mas que reversión del cromosoma Ph negativo.

Patogénesis

La LMC resulta de la transformación maligna de una stem-cell hematopoyética, siendo esta adquirida por mutación somática. Las siguientes evidencias, comprueban su origen a partir de una sola célula 1) compromiso de la serie granulocítica y trombocítica, 2) presencia del cromosoma Ph, 3) presencia de una sola isoenzima de G-6PD, 4) presencia del oncogen *abl/bcr*.

Patología molecular

El disturbio genético de la LMC: corresponde al cromosoma Ph, derivado de una primitiva stem-cell hematopoyética que contiene el cromosoma anormal 22q. Pero la mutación del gen *abl*, del cromosoma 9 y el del gen *bcr* en el cromosoma 22, son los elementos centrales en el desarrollo de la LMC, es decir la aparición del oncogen *abl/bcr*.

Dependiendo del punto de ruptura en el gen BCR, tres tipos de genes *bcr/abl* se pueden formar (6). El clásico, es el predominante híbrido de la LMC, que es el derivado de mayor punto de rotura en el cluster (M-*bcr*).

Al producirse la fusión *bcr/abl*, la transcripción de este gen produce una molécula quimérica de mRNA, siendo el producto final de esta, la proteína p210-*abl/bcr*, siendo esta la proteína responsable para la mayoría, si no tal vez de todas las anomalías fenotípicas de la LMC.

Raramente la LMC puede resultar del gen híbrido derivado de la rotura en la región menor (M-*bcr*) o en la región micro (m-*bcr*), en estos casos, puede tener el rasgo fenotípico particular, con significativo componente monocítico o neutrofilico/trombocitémico (7). Y se ha identificado "la variante Ph", que involucran diferentes cromosomas además del 9 y 22, que se encuentran en el 5% de pacientes con LMC (4).

El cromosoma Ph es una anomalía citogenética adquirida, más estrechamente ligada a una neoplasia puesto que se detecta en el 90% de casos con LMC, aunque se le considera marcador diagnóstico de LMC, no es exclusivo ya que se detecta en el 20% de adultos y en el 5% de niños, ambos portadores de leucemia aguda linfoblástica (8).

La anomalía del cromosoma Ph consiste en la traslocación del material genético del brazo largo del cromosoma 22, casi siempre al brazo largo de cromosoma 9 (9).

La fusión de los genes *abl/bcr* puede ser encontrada en los leucocitos de algunos sujetos normales, los que pueden ser expresados en las células hematopoyéticas, pero solo infrecuentemente adquieren los cambios adicionales para producir la LMC.

En los últimos años el desarrollo de las técnicas de análisis molecular han permitido aclarar la patogenia de la LMC, al poner de manifiesto el oncogen responsable de la aparición de la enfermedad.

Así se ha podido establecer que el punto de ruptura del gen 22 se localiza invariablemente en una región específica de su brazo largo. El fragmento de material genético resultante del gen 22, va hacia el brazo largo del cromosoma 9, constituyéndose el oncogen C-sis. Que no parece desempeñar un papel relevante en la patogenia de la enfermedad, sino el descubrimiento que el cromosoma 9, a su vez transfiere una pequeña porción de su brazo largo al cromosoma 22 (10) (11).

Dicho material genético, denominado protooncogen *c-abl*, así llamado por su similitud con el oncogen de la leucemia experimental murina de Abelson, parece constituir el factor determinante para la aparición de la LMC, ya que la yuxtaposición a la región *bcr* de cromosoma 22 produce como resultado la formación del oncogen *bcr/abl* (12) figura n°1.

Dicho oncogen daría origen a un RNA-mensajero quimérico, el cual codifica la síntesis de una proteína con actividad tirosino-quinasa implicada en el control del crecimiento celular, constituyendo esta proteína el factor clave para la conversión de estas células en neoplásicas (13).

Se ha demostrado que el cromosoma 9 siempre está implicado en la génesis del cromosoma Ph, en los casos en que éste parecía proceder de la translocación del cromosoma 22 a otros cromosomas diferentes de cromosoma 9, resulta constante la presencia de protooncogen *abl* en el 22 (14), por otra parte, los hallazgos de estudio molecular, han acabado de cuestionar la existencia como entidad de la LMC Ph negativa (15).

La aplicación en los últimos años de criterios diagnósticos más precisos para las mielodisplasias ha permitido reducir el porcentaje de casos, ya que corresponden por lo general a leucemias mielomonocíticas crónicas (16).

Aun así, existe una pequeña porción de enfermos Ph-negativos que siguen cumpliendo los criterios de LMC, dentro de ésta es posible distinguir dos sub poblaciones: una con menor leucocitosis, ausencia de basofilia y frecuente plaquetopenia y otra cuyas características clínicas hematológicas y evolutivas, que son indistinguibles de las LMC Ph positivas, pero en estos últimos pacientes los análisis moleculares han encontrado el reordenamiento *bcr/abl* (17).

La aparición de la crisis blástica en la LMC, se caracteriza por la adquisición, de nuevas anomalías cromosómicas en el 60% a 80% de pacientes, que suelen corresponder en la mayoría de los casos a trisomía 8, a la duplicación del Ph o a la aparición de un isocromosoma para los brazos largos del cromosoma 17 (18).

Recientemente se ha comprobado que el paso de la fase crónica a la crisis blástica, se acompaña de un cambio en el punto de rotura del cromosoma 22, en la zona 5' a la 3', lo que sugiere una estrecha correlación entre estos hallazgos y el desarrollo de la crisis blástica (19), probablemente, la aparición de alteraciones genéticas secundarias, añadidas al reordenamiento *bcr/abl* es necesaria para que la crisis blástica tenga lugar. Lo más probable podría ser, que la activación de los genes adicionales en 8, 17 o 22, cooperarían con el oncogen *bcr/abl* para que la enfermedad evolucione a una fase más agresiva (20)

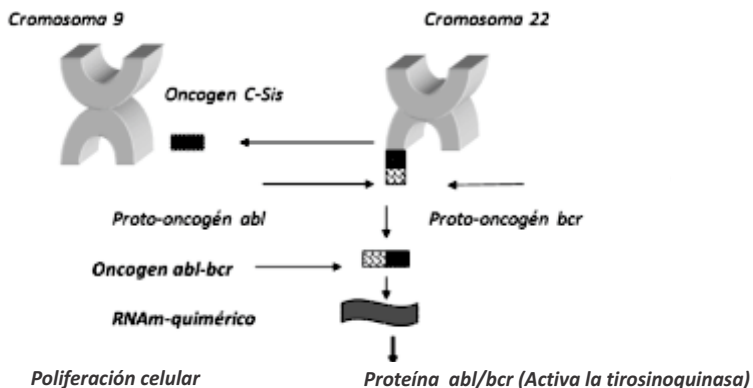


Con las flechas se señalan los cromosomas 9 y 22

Clinica

El diagnóstico generalmente se establece a nivel de la fase crónica, el 70% son sintomáticos, y aproximadamente el 90% se encuentran en esta fase, con menos del 5%, de blastos tanto en sangre periférica como en MO.

En buen número de pacientes se establece el diagnóstico por medio de exámenes de rutina. Generalmente, presentan síntomas inespecíficos como; astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula y sudoración nocturna, correspondientes a un hipermetabolismo o se encuentran síntomas provocados por la esplenomegalia en el 90% se casos como sensación de plenitud gástrica, dolor en hipocondrio izquierdo y un 1/3 presentan hepatomegalia, otras manifestaciones clínicas como, dolores óseos, litiasis renal, crisis de gota y priapismo. Es raro el hallazgo de adenopatías, lesiones cutáneas infiltrativas u ósteolisis. El incremento de la práctica de control médico que incluye exámenes de laboratorio, los pacientes asintomáticos puedan alcanzar el 40% de todos los casos (21).



Existen en la LMC tres etapas en la evolución de la enfermedad: a) crónica. Ya señalada anteriormente b) de aceleración y c) crisis blástica, una forma infrecuente de presentación de la LMC es la de crisis blástica, el 5% lo pueden hacer bajo esta forma. Esta etapa, corresponde a una leucemia aguda en el curso de la LMC. Aquellos pacientes que pasan por una etapa de aceleración, se asiste a la invasión rápida por blastos a la MO y sangre periférica.

Desde el punto de vista clínico, se observa un rápido deterioro del paciente que presenta astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración profusa, dolores óseos, molestias abdominales, acentuación de la anemia, infecciones, hemorragias, complicaciones que constituyen las causas habituales de muerte.

Los blastos suelen ser del fenotipo mielóide, pero 25% de los casos expresan fenotipo linfóide casi siempre B, existiendo además fenotipo eritroide (22).

Generalmente a los 4 años del diagnóstico, la enfermedad entra en esta fase agresiva, resistente al tratamiento. En muchos de estos casos, pasar de la fase crónica a la crisis blástica ocurre en forma brusca, mientras que en otras se pasa antes por la etapa llamada de aceleración (23).

La fase de aceleración se da en el 40% de la LMC y se puede observar como cambian las características clínicas y hematológicas de la LMC, a una forma más agresiva, más sintomática y molesta que la fase crónica, es a menudo gradual y manifestada por severa dispoiesis, esplenomegalia refractaria, hasta que se establece la crisis blástica, la que puede desarrollarse días o décadas después del diagnóstico inicial, la morfología de las células corresponde a una leucemia mieloblástica o mielomonocítica.

Por otra parte, existe una pequeña proporción de enfermos 2% a 3% con síntomas clínicos y hematológicos compatibles con LMC, pero sin cromosoma Ph, ni reordenamiento bcr/abl (Ph negativo y abl/bcr negativo) (24).

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos característicos de la LMC son: leucocitosis con valores por encima de 25,000 xmm³, la mitad de pacientes presentan valores superiores de los 100,000 xmm³ a 200,000xmm³, pero un 30% pueden presentar una leucocitosis moderada menor de 50,000 xmm³.

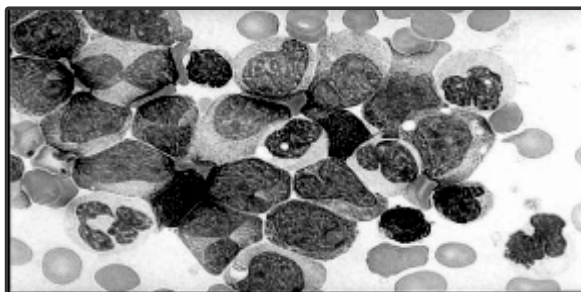
La leucocitosis granulocítica se caracteriza en la lámina periférica por una diferenciación de la serie, es decir todos los elementos constitutivos de ella están presentes en sangre periférica, desde mieloblastos 1 a 3 %, a segmentados, pero predominando los elementos intermedios, incremento del número de basófilos entre 10% a 15%, este exceso puede producir prurito, urticaria e hiperacidez gástrica, cuando los eosinófilos son los dominantes y hay cromosoma Ph positivo, se denomina LMC eosinofílica, pueden encontrarse eritroblastos circulantes. Existe incremento del número de plaquetas en el 50% de pacientes, mostrando disfunción plaquetaria.

La MO se muestra hiperplásica, con cambio de la relación mielo/eritroide 10-30/1, es decir existe una gran hiperplasia de las series granulocítica y megacariocítica, con incremento del número de mitosis.

La fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) se encuentra disminuida en el 90% de casos, la vitamina B12 incrementada, LDH y ácido úrico incrementados.

Y desde el punto de vista de la citogenética el 90% de pacientes presentan Ph positivo en eritroblastos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y progenitores T y B y onogeng bcr/abl en el 99% de casos, aproximadamente el 90% de los pacientes con LMC están en fase crónica (blastos < de el 5%, en sangre periférica o MO). Cuando los blastos, crecen entre 6% y 19%, en sangre periférica o MO, los pacientes entran en fase acelerada, con agrandamiento del bazo, baja de peso y fatiga, etc.

Los siguientes, son los criterios que permiten establecer el diagnóstico de la crisis blástica a) blastos más del 20% en MO o 15% en sangre periférica b) blastos más promielocitos en más del 50% en MO, o más del 30% en sangre periférica c) infiltración blástica extramedular.



MO de LMC

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes según Sokal en 1,984, era de 3 a 4 años (25). Con la terapia convencional se alarga hasta 4.5 años (26). Con el interferón aumenta el porcentaje de sobrevida entre 6 a 7 años (27). En crisis blástica, la media de sobrevida cae a 4 a 5 meses (28). Un 5- 10 %, de los pacientes fallecen al primer año y un 20% durante el segundo, siendo la tasa anual de fallecimientos de allí en adelante de un 25 %, más del 90% de los enfermos fallecen debido a la crisis blástica. En los últimos años se ha suscitado un interés creciente por la búsqueda de factores que permitan predecir la evolución

Por la limitación de los estudios anteriores, en la búsqueda de estos factores, se creó en 1982 el "Internacional CGL. Prognosis Study Group", que agrupa a las principales series de Europa y Estados Unidos. En el primer análisis de dicho grupo (25), en que se incluyen 813 enfermos con LMC Ph positiva, el estudio multivariante evidenció el significado pronóstico de cuatro parámetros: edad avanzada, tamaño de bazo, trombocitosis intensa (> de 700,000 xmm³) y proporción de blastos en sangre periférica.

En cuanto a clasificación por estadios de la LMC Ph-positiva, existen varios intentos basados en el análisis multivariante, sin embargo, el intento de clasificación pronóstica que tiene una mayor aceptación es el del "Internacional CGL.Prognosis Study Group" (25), el que reconoce en la LMC, tres subpoblaciones de enfermos, según su diferente riesgo relativo, calculado mediante una fórmula, de acuerdo a ella podemos identificar una subpoblación de bajo riesgo, de riesgo intermedio y otra de alto riesgo.

Tratamiento

El tratamiento de la LMC está basada en la mayoría de los pacientes en la quimioterapia convencional, fundamentalmente con busulfan y hidroxyciurea, su empleo hace desaparecer la sintomatología, mejorando su calidad de vida.

La hidroxyciurea actúa bloqueando la síntesis de ADN y provocando la detención de las células en su fase S, de ciclo celular, se administra oralmente y su efecto es muy rápido y reversible, por lo que hay que dar dosis continuas, de 30 a 50 mg/kg/día, al inicio y de mantenimiento 10 a 20 mg/kg/día.

El busulfan es el fármaco alquilante, que fue muchos años el tratamiento convencional de la LMC (29), hasta que fue sustituido por la hidroxyciurea, debido a su menor toxicidad.

Interferón alfa, se trata de una glicoproteína producida por diversas células, como respuesta a infecciones víricas, que además de su efecto antivírico tiene propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras, es capaz de producir normalización en las respuestas hematológica, con desaparición de la sintomatología y la esplenomegalia, siendo además capaz de disminuir el cromosoma Ph o incluso desaparecerlo. Se puede obtener una respuesta hematológica en el 79%, y en un 40% de los enfermos, reducción al menos en un 1/3 de las metafases del Ph positivo de la MO, y solo en forma excepcional desaparición del Ph. (30)

La vía de administración es la subcutánea, en dosis de 5MUxm2 en la fase crónica avanzada los resultados son malos.

El trasplante alogénico, como terapéutica es capaz de curar la LMC. Sin embargo, sus principales limitaciones son las mismas que a otro trasplante de MO. Debido a las limitaciones del trasplante, solo entre un 10% a 20% de pacientes pueden acogerse a él.

Los resultados más favorables del trasplante alogénico en la LMC, se obtienen cuando éste se efectúa en la fase crónica, en la que se consigue una supervivencia libre de enfermedad del 60% a los 4 años (31). El grupo de Seattle y del Registro Internacional de Trasplante de MO, comunican supervivencias a los dos años, del 60%, 30% y 15%, respectivamente para fase crónica, acelerada y crisis blástica. (32)

Durante la crisis blástica, la quimioterapia suele ser decepcionante, por esto el tratamiento de esta fase suele ser paliativo. Los pacientes con fenotipo linfocítico se les administra, vincristina, prednisona y antraciclínico, existiendo una respuesta transitoria en el 60% (33).

La elevada mortalidad de TMO en la LMC, se da sobre todo a corto plazo y obedece fundamentalmente a dos complicaciones: la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y neumonía intersticial (34).

Todo lo anterior ha llevado al desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de la LMC, drogas que inhiben la tirosinquinasa. En la reunión de 2007 de la Sociedad Americana de Hematología, celebrada en Atlanta, Georgia, en noviembre, hubo varios informes sobre el tratamiento de la LMC, en la cual la FDA aprobó los inhibidores de la tirosinquinasa Nilotinib (Tasigna) y Dasatinib (Sprycel), para pacientes que son resistentes al mesilato de imatinib (Gleevec).

El Imatinib fue la primera droga molecular marcada para interferir con el bcr/abl, lo que ha cambiado el pronóstico de la LMC, y es el estándar de tratamiento inicial de los nuevos diagnósticos de LMC, produciendo en el paciente altas tasas de respuesta citogenética

completa (70% a 85%) y de las principales respuestas moleculares (20% a 40%) mejorando su calidad de vida y prolongación de la misma. Sin embargo, el Imatinib no erradica el bcr/abl en la mayoría de los clones, cómo lo ha detectado en los pacientes por la reacción de la cadena de polimerasa (PCR) de vigilancia. Además, una pequeña pero una significativa fracción de los pacientes desarrollan resistencia a la droga. Los pacientes que fracasan o son intolerantes al Nilotinib, tienen ahora otras alternativas de tratamiento que el trasplante alogénico de células madre.

Pudiéndose tratar las fases crónicas, aceleradas y blástica de la enfermedad, empleando el "score de Sokal", que es la combinación de la edad, tamaño del bazo, recuento de plaquetas y porcentaje de blastos en sangre periférica, se puede distinguir, tres subgrupos bajo riesgo menos de 0.8, intermedio entre 0.8 y 1.2 y más de 1.2 riesgo alto. Casi en el 91 % de pacientes con bajo riesgo, consiguen una completa desaparición del Ph, comparada con el 69%, de los pacientes con alto riesgo.

Los investigadores afiliados a la START-R (CA180-017) multicentro internacional de estudio, informó que el Sprycel (Dasatinib) es más efectivo que el Gleevec 800 mg/día para los pacientes con LMC en fase crónica, que son resistentes a Gleevec 400-600mg/día.

Estos datos sugieren que el Sprycel es superior a Gleevec a la dosis de 800mg/día, para los pacientes en fase crónica de LMC, que no responden o que ha perdido su respuesta a Gleevec 400mg/día, pero el tratamiento debe mantenerse de por vida.

Enfermedades con relación a LMC sin cromosoma Ph positivo

Leucemia neutrofílica crónica

Leucemia neutrofílica crónica, cerca del 60%, han sido diagnosticados encima de los 60 años, los pacientes presentan debilidad, anorexia, baja de peso, dolor abdominal, hematomas, un 1/3 presentan artritis gotosa, mostrando esplenomegalia y hepatomegalia.

Entre los hallazgos hematológicos presentan anemia, leucocitosis entre 25,000 a 50,000, con neutrófilos 90%, siendo dentro de ellos los dominantes los segmentados, las plaquetas son normales o bajas y la MO muestra hiperplasia granulocítica.

Leucemia crónica monocítica

Más frecuente en hombres, entre los 30 y 80 años, presentando fiebre, fatiga, dolor en cuadrante izquierdo, esplenomegalia y hepatomegalia.

Dentro de los hallazgos hematológicos presentan anemia moderada, los leucocitos usualmente son normales o bajos, pero pueden también ser elevados, con incremento del número de monocitos, los cuales pueden elevarse dramáticamente, estos son similares a los normales pero con abundante citoplasma, plaquetas normales o aumentadas, Ph ausente. La sobrevida media es de cerca de 25 meses y el paciente muere por septicemia o leucemia monocítica aguda.

Leucemia mielomonocítica juvenil

Esta leucemia es de tipo LMC del adulto Ph positiva, ocurre a la edad de 15 años y corresponde a cerca del 3% de las leucemias de la infancia y a cerca del 10%, de todos los casos de LMC, su incidencia ha sido estimada en 1.3 por 1'000,000 de niños de 0 a 14 años, y entre 2% a 3%, de todas las leucemias de los niños, pero cerca de 20% a 30% de todos los casos de mielodisplasias y síndromes mieloproliferativos (35). La leucemia mielomonocítica juvenil, ocurre cerca el 75% de casos, dentro de tres años de edad, los niños son afectados dos veces más que las niñas.

Los hallazgos hematológicos corresponden: anemia, trombocitopenia y moderada leucocitosis. En sangre periférica de 1,000 a 100,000 monocitos y granulocitos inmaduros incluyendo células blásticas y ausencia de Ph o fusión de gen bcr/abl. El 30% corresponden a las anomalías citogenéticas: presentando monosomía del cromosoma 7, pero no es específica.

El curso de la enfermedad es variable, pero el pronóstico es malo, aproximadamente el 30% de pacientes tienen una rápida progresión y mueren dentro del año de establecido el diagnóstico. La sobrevida media es de más o menos 2 años.

Leucemia crónica mielomonocítica

Se presenta sobre los 50 años, con inicio insidioso, debilidad, infecciones y sangrado. La hepato y esplenomegalia, generalmente se encuentran presentes cuando los leucocitos están elevados. Dentro de los hallazgos hematológicos se encuentra anemia, en aproximadamente el 50% de pacientes, en la sangre periférica los leucocitos pueden ser normales o ligeramente disminuidos, pero se incrementan con la evolución, hay monocitosis encima de 1,000, no se encuentra cromosoma Ph ni fusión del gen bcr/abl, los mieloblastos pueden estar presentes pero no exceden del 20%, la mayoría presenta trombocitopenia, la MO es hiper celular y las células dominantes son mielocitos.

Las anomalías citogenéticas no son específicas se encuentran en el 20% a 40%. La sobrevida media es de 20 meses.

Bibliografía

1. Marshal A, Lichtman J, Liesvel I. Chronic Myelogenous leukemia and related disorders. In Williams Hematology. 6ª Ed. Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsonh U. McGraw-Hill. 2001; 1085-1123.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. J Natl Cancer Inst 1960; 25:85-109.
3. Prieto F, Egozcue J, Forteza G, Marco F. Identification of the Philadelphia (Ph⁺) chromosome). Blood 1970; 35:23-27.
4. Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrina fluorescence and giemsa staining. Nature 1973; 243: 290-293.
5. Bortin MM, D'Amaro J, Bach FH, et al. HLA association with leukemia Blood 1987; 70:227-230.

-
6. Melo JV, De GGordon DE, Cross NC, Goldman JM. The abl/bcr fusion gen is expressed in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1993;81:158-165.
 7. Mitre H, Leymarie P, Marcro M, Leporrier M.A new case of chronic myeloid leukemia with e3/ab BCR/ABL junction. Is it really a distinct disease? (letter). *Blood* 1997; 89:4239-4241.
 8. Whang-Peng J, Henderson RS, Knutsen T, Freireica EJ, Cart JJ. Cytogenetic studies in acute myelocytic leukemia with special emphasis on the occurrence of the Ph chromosome. *Blood* 1970; 36: 448-450.
 9. Chauffaile MI, et al. LMC cromossomo Philadelphia Phvar variante. Relato de tres casos. *Newslab* 1999;737:58-60.
 10. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, et al. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984; 36: 93-99.
 11. De Klein A, Van Kessel AG, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic mielocytic leukemia. *Nature* 1987(2); 300:765-767.
 12. Shtivelman E, Lifshi TZ, Gale RP, Canaani E. Fuste transcript of abl and bcr genes in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1985; 315: 530-554.
 13. McLaughlin J, Chianese E, Witte ON. In vitro transformation of immature hematopoietic cells by the p210 bcr/abl oncogene product of the Philadelphia chromosome. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1987; 84:6558-6562.
 14. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome positive leukemias. *N Engl J Med* 1988; 319:990-998.
 15. Cervantes F, ¿Existe la leucemia mioleide crónica Ph negativa? *Med Clin* 1986; 87:630-632.
 16. Travis LB, Pierre RV, Dwald GW. Ph'-negative chronic granulocitic leukemia a nonentity. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:186-193.
 17. Kurzrock R, Blick MB, Talpaz M, et al. Rearrangement in the breakpoint cluster region and the clinical course in Philadelphia-negative chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986; 105: 673-679.
 18. Bernstein R, Morcom G, Pinto MR, et al. Cyrogenetic findings in chronic myeloid leukemia (CLM): evaluation of karyotype, blast morphology and survival in acute phase. *Cancer Gen Cytogen*. 1980;2:23-27.
 19. Schaefer-Rego K, Dudek H, Popende D, et al. CML patients in blast crisis have breakpoint localized to a specific region of the BCR. *Blood* 1987; 70: 448-455.
 20. Shtalrid M, Talpaz M, Kurzrock R, et al. Analysis of breakpoints with the clinical course of Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1988;72:485-490.
 21. Cervantes F, Hernández-Boludo JC, Ferrer A, Cid J, Montserrat E. The changing profile of Ph-positive chronic myeloid leucemia at presentation: posible impacto of earlier diagnosis on survival. *Haematologica* 1999; 84: 324-327.
 22. Hernández JM, Gonzáles Sarmiento R, Martin M, et al. Immunophenotypic genomic and clinical characteristics: of blast crisis of ghronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol*. 1991; 79:408-414.

-
23. Cervantes F, López-Guillermo H, Bosch F, Terol MJ, Rozman C, Montserrat E. An assesment of the clinical hematological criteria: for the accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Eur JHaematol* 1996; 57:286-291.
 24. Kurzrock R, Kantarjian HG, Shtalrid M, et al. Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia without breakpoint cluster region rearrangement: a chronic myeloid leukemia with a distinet clinical course. *Blood* .1990; 75: 445-452.
 25. Sokal JE, Coz EB, Bacarani M, et al. Prognostic discrimination in: « good-risk » chronic granulocytic leukemia *Blood* 1984;63:89-799.
 26. Hehlmann R, Heimpel H, Hassford J, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea *Blood* .1993;32:398-407.
 27. The Italian Cooperative Study Group on chronic myeloid leukemia: Interferon alpha as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330:820-825.
 28. Cervantes F, Rozman, Rosell J, Urbano Izpizua A, Montserrat E, Rozman C. A study of pronostic factors in blast crisis of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol*.1990; 76: 27-32.
 29. Galton DAG. Myleran in chronic myeloid leukemia results of treatment *Lancet*1953; 1:208-213.
 30. Talpaz M, Kartarjian HM, Kurzrock R, Gutterman J. Therapy of chronic myelogenous leukemia: chemotherapy and interferon. *Semin Hematol*. 1988;25: 62-73.
 31. Van Rhee F, Szvalo RM, Hermans J, et al. Long-tern results alter allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leucemia in chronic fase. A report from the chronic leukemia Working Party of the European Group for Blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*.1997; 20: 553-560.
 32. Champlin R, Ho W, Arenson E, Gale RP. Allogeneic bono marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia in chronic or accelerate phase *Blood* 1982; 60:1038-1041.
 33. Janossy G, Woodroff RK, Pippard MJ, et al. Relation to "lymphoid" phenotype and response to chemotherapy incorporating vincristine-prednisone in the acute phase of Ph positive leukemia. *Cancer*.1978; 43: 420-434.
 34. Thomas ED, Clift RA, Feffer A, et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986; 104:155-163.
 35. Luna-Fineman S, Shanon KM, Atwater SK, Davis J, et al. Myelodysplasic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood*. 1999; 93: 459-466.

Metaplasia mieloide agnogénica o mielofibrosis idiopática

Introducción

La Metaplasia Mieloide Agnogénica también conocida como Mielofibrosis idiopática (MFI), corresponde al 15 % de todos los procesos mieloproliferativos del espectro de las hemopatías clonales, que se constituyen en enfermedades malignas, originándose a partir de la expansión clonal de una simple stem-cell hematopoyética.

Esta enfermedad mieloproliferativa crónica se caracteriza por intensa proliferación del estroma medular de la MO, incluyendo fibrosis, osteoesclerosis y angiogénesis, anemia ligera, neutrofilia, trombocitosis y esplenomegalia.

En la sangre periférica se encuentra: anemia, precursores eritroides y mieloides, plaquetas grandes y hematíes en forma de lágrima. En la MO existe incremento de las fibras de reticulina con la correspondiente fibrosis de la MO. Esta enfermedad fue descrita en 1879, como dos casos de leucemias con hallazgos peculiares en sangre periférica y MO (1).

Etiología y patogénesis

La exposición al benceno o dosis elevadas de radiaciones ionizantes ha precedido al desarrollo de MFI, en una pequeña porción de pacientes. Estos dos elementos son muy bien conocidos, como asociados a causas medioambientales, de desórdenes mieloides clonales.

La enfermedad crece de una transformación neoplásica de una simple stem-cell hematopoyética, derivada como en los otros desórdenes monoclonales. El estudio en mujeres con MFI, que fueron heterocigotas para los isotipos de las enzimas A y B, de la G-6PD, donde las células hematopoyéticas expresan un solo isotipo y las otras células expresan ambos isotipos, estos hallazgos sugieren que las células de la sangre crecen de una sola célula stem cell transformada.

Estudios de los cromosomas, de colonias de progenitores hematopoyéticos de pacientes con MFI, establecieron, que las anomalías citogenéticas clonales, están presentes en los eritroblastos, granulocitos, macrófagos, basófilos y megacariocitos

Estos estudios fueron confirmados por la presencia de una mutación del codon 12, del Gen N-RAS, en cinco linajes celulares, en pacientes con esta enfermedad. La mieloproliferación es usualmente la anomalía, dominante en los granulocitos y megacariocitos, resultando en leucocitosis y trombocitosis, pudiendo emerger inicialmente como el cuadro dominante y más tarde puede cambiar a leucopenia y trombocitopenia.

La anemia es hallada frecuentemente como resultado de la combinación de hipoplasia, T/2 acortado, masiva esplenomegalia y hemólisis en algunos casos (2). La proliferación fibroblástica de la MO no es una parte intrínseca de la expansión anormal de la hematopoyesis.

Cuatro de los mayores tipos de colágeno están presentes en la MO normal constituyendo una fina malla fibrosa, que es coloreada por técnicas de impregnación de plata, en todos los pacientes con MFI, se encuentra esta maya fibrosa muy incrementada.

Los colágenos I, III y V están aumentados en la MFI, pero el tipo III es el que está incrementado uniforme y preferencialmente.

El colágeno I y III, resultan de la liberación por los fibroblastos del factor de crecimiento derivados de las plaquetas, del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento endotelial, los que están presentes en los gránulos alfa de los megacariocitos y otros factores

tales como FNT-alfa (Factor de necrosis tumoral), IL-1 alfa y beta, los cuales pueden ser liberados en la MO y también pueden estimular a los fibroblastos (3).

La reacción secundaria de estroma es una proliferación policlonal de los fibroblastos y con alteraciones a nivel celular y extracelular. La fibrosis de la MO es reactiva y mediada por citoquinas derivadas de los megacariocitos clonales y monocitos (4).

Hallazgos citogenéticos

Recurrentes anomalías citogenéticas son halladas en el 50 % de pacientes con MFI, en quimioterapia, dentro de estas anomalías cromosomales las más frecuentes son: la parcial trisomía de 1q, del 8 y 9, deleción de un segmento del brazo del cromosoma 13 y del 13(13q12q, 22), t(1:7) del 12p, 11p, 13) y compromiso de los con MFI, la presencia de la mutación JAK2 en el 50% de los pacientes con MFI.

Manifestaciones clínicas

La MFI suele presentarse después de los 50 años, la edad media al diagnóstico es de 65 años pero puede encontrarse desde el período neonatal hasta la novena década, con igual frecuencia para hombres y mujeres y constituye el 15% de todos los síndromes mieloproliferativos. La expectativa de vida es estimada entre 5 a 7 años, pero puede ser de 15 años en pacientes jóvenes con buenos factores pronósticos.

Dentro de los síntomas, cerca de 1/4 de pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, en los pacientes sintomáticos es frecuente la fatiga debilidad, acortamiento de la respiración y palpitaciones, fiebre y pérdida de peso en el 40%. Síndrome anémico en el 80 % de pacientes, molestias dolorosas abdominales en el 26 % (lado izquierdo).

La hepatomegalia es detectable en 2/3 de pacientes y la esplenomegalia virtualmente en todos los casos, siendo en 1/3 ligeramente agrandado y en el resto masivamente agrandado.

Puede también existir una dermatosis neutrofílica, diferente a la "leucemia cutis", llegando en ocasiones a desarrollar placas que pueden ampollarse y complicarse con piodermitis gangrenosa.

La hematopoyesis extramedular es una característica de la enfermedad localizada principalmente en bazo y hígado, lo que contribuye al agrandamiento de ambos órganos. La hematopoyesis extramedulares pueden presentarse en suprarrenales, riñones y ganglios linfáticos. Estos tumores son fibro-hematopoyéticos porque están compuestos por tejido hematopoyético y algunas veces con intensas fibrosis.

Los pacientes con MFI, debido al incremento masivo del flujo esplenoportal y con complicación de la disminución vascular hepática, por trombosis venosa, pueden padecer de hipertensión portal, ascitis, várices esofágicas y encefalopatía hepática. La trombosis de la vena porta es una complicación en la MFI, que ocasionalmente puede presidir el inicio de la enfermedad.

En MFI se pueden presentar fenómenos inmunes en el 50%: anticuerpos antieritrocitarios, anticuerpos antiplaquetas, antinucleares, antigamma globulina y anticuerpos antifosfolípidicos.

Existiendo comunicaciones ocasionales de MFI asociada a LED, vasculitis, poliarteritis nodosa y escleroderma.

Y por último, en una gran proporción de pacientes se encuentra osteoesclerosis, debida a la esclerosis ósea, demostrada, por el incremento de la densidad ósea.

Hallazgos de laboratorio

El 80 % de pacientes presentan: anemia normocítica normocrómica con valores medios de hemoglobina entre 9.5 y 11 g %, en la lámina se encuentra anisocitosis, poiquilocitosis, hematíes en lágrima y células rojas nucleadas hasta 20%, y promedio de 2 % de reticulocitos.

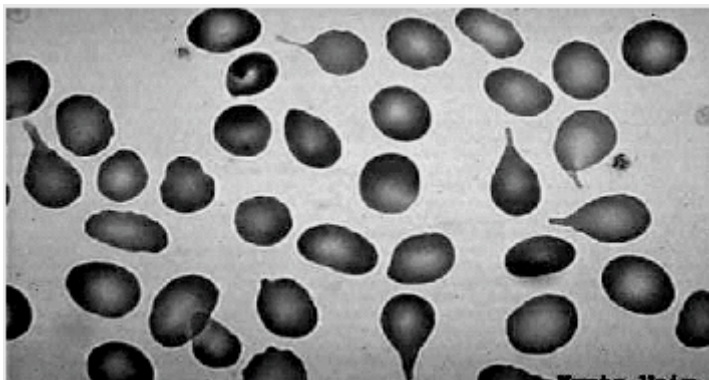
La anemia es consecuencia de una eritropoyesis inefectiva y la fibrosis de la MO. En algunos pacientes pueden presentar anemia hemolítica, leucocitosis elevadas, que generalmente no sobrepasan los 100,000 por milímetro cúbico, con presencia de mielocitos, promielocitos y algunos blastos, el número de plaquetas oscila entre 175,000 a 580,000 xmm³ y en el extendido de sangre periférica se encuentran macro plaquetas. Hay 10% de pacientes con MFI que presentan pancitopenia.

La fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) en el 25 %, se halla incrementada y en 25 % disminuida. La DHL, se halla elevada en el 85% de pacientes, al igual que los niveles de ácido úrico se muestran elevados (7).

En el aspirado de MO: no es posible obtener muestra porque es una MO fibrótica. Es obligatoria la biopsia para poder establecer el diagnóstico, ésta es celular por sectores, mostrando en ellos hiperplasia granulocítica y megacariocítica, con presencia de megacariocitos gigantes y micromegacariocitos la serie eritroide generalmente está disminuida, el cuadro predominante y llamativo es el de una acentuada fibrosis.

El diagnóstico diferencial con la LMC se establece basándose en el predominio de la leucocitosis, en el caso de la LMC, en la MFI la presencia de fibrosis de la MO, hallazgo de hematíes en lágrima en el extendido de sangre periférica y ausencia de cromosoma Ph y reordenamiento bcr/abl, negativos en la MFI.

En algunos pacientes con MFI, pueden tener recuentos plaquetarios muy altos, por lo que en esos casos se debe considerar la trombocitemia esencial en el diagnóstico diferencial. Observar hematíes en lágrima diapositiva siguiente.



Curso y pronóstico

La sobrevida media de los pacientes con MFI es aproximadamente de 5 a 7 años, desde el momento del diagnóstico, pero los pacientes jóvenes con buenos factores pronósticos pueden vivir muchos más años.

El grado de progresión de la MFI ha sido asociado con las siguientes variables; edad, severidad de la anemia, grado de la trombocitosis, leucocitosis elevada en la mayoría de los casos que generalmente no sobrepasan los 100,000 xmm³, o leucopenia en algunos casos, proporción de blastos en sangre, agrandamiento del bazo e hígado y anormalidades citogenéticas.

La mayor causa de mortalidad en estos pacientes, son las infecciones y las hemorragias post esplenectomía y las transformaciones a leucemias agudas, que ocurren en el 10% a 20%, en los primeros diez años (8).

Terapia

Corresponde a la peor pronóstico, entre las neoplasias mieloproliferativas, en términos de supervivencia y calidad de vida. Los pacientes con MF, se enfrentan a varios problemas clínicos debido a la escasa efectividad de la terapia médica.

La supervivencia oscila entre décadas o < 2 años. No existe una terapéutica eficaz contra la MFI, algunos pacientes son asintomáticos y permanecen estables, sin tratamiento específico, las drogas convencionales que se usan en el tratamiento de la MFI logran solo mejora paliativa para la anemia o esplenomegalia.

Se pueden usar preparados androgénicos, corticoesteroides (30 mg/día) y eritropoyetina 40,000 unidades subcutáneas por semana, quimioterapia y radioterapia en determinados casos.

La hidroxiúrea parece ser la droga de elección y se puede emplear en dosis de 1 a 2 gramos, dos veces por semana o 0.5 a 1 gramo diario, pero solo se logra mejoría para la anemia y esplenomegalia.

En algunos casos se emplea la esplenectomía, cuando el bazo causa problema en el paciente.

La talidomida usada sola o en combinación con quimioterapia, ha mostrado respuestas favorables para la anemia en 20% a 62%, del 25% al 80% para la trombocitosis, y para la esplenomegalia en 7% a 30% (9).

El Interferon-alfa es el agente mielosupresor no específico, aunque no ha sido usado extensamente en la MFI, se ha empleado para controlar el agrandamiento esplénico, dolor óseo y trombocitosis en pacientes seleccionados.

El descubrimiento de la mutación JAK2 permitió el desarrollo de ensayos clínicos con inhibidores de esta mutación, estos agentes han dado como resultado una mejoría sintomática y la reducción de la esplenomegalia, que no se logra con la terapia convencional, sin embargo, estos agentes no son eficaces en la reducción de la carga de células mutadas (10).

También se emplea el anagrelide, que interfiere con la diferenciación terminal de los megacariocitos y producción de plaquetas (11).

La radioterapia se puede aplicar frente a severo dolor esplénico por infarto, en el masivo agrandamiento esplénico y tumores fibro-hematopoyéticos.

El trasplante alogénico de MO se asocia con significativa morbilidad y mortalidad por lo que no es aplicable en la mayoría de casos (12)

Bibliografía

1. Lichtman MA. Idiopathic myelofibrosis. En Williams Hematology, 6ªeds. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsonh U. McGraw-Hill 2001: 1125-1136
2. Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ. Agnogenic myeloid metaplasia a clonal proliferación of hematopoietic stem-cell with secondary myelofibrosis. Blood 1978; 51:189-194.
3. Tefferi A, Mesa RA, Schroetler G, Hanson CA, Li CY, Dewald GW. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2001; 113: 763-771.
4. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 2000; 342: 1255-1265.
5. Castro-Malaspina H. Pathogenesis of myelofibrosis role of ineffective megakaryopoiesis and megakaryocyte components. In: Berk PD. Castro-Malaspina H y Wasserman LR(eds). Nueva York: Allan R Liss Inc. 1984;427-454.
6. Reilly JF, Snowden JA, Spearing RI, et al. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. Br J Haematol. 1997; 98: 96-112.
7. Cervantes F, Pereira A, Esteve I, et al. Myelofibrosis idiopática características iniciales, patrones evolutivos y supervivencia en una serie de 106 pacientes Med Clin (barc) 1997; 109: 651-655.
8. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 2000; 342: 1255-1256.
9. Elliot MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia Br J Haematol 2002; 117: 288-296.
10. Vannucci A, M. Management of Myelofibrosis Hematology 2011;222-230.
11. Yoon SY, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Bone marrow effects of anagrelide therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1999; 106:682-688.
12. Devine SM, Hoffman R, Verma A, et al. Allogenic blood cell transplantation following reduced intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 2002; 99:2255-2258.

Trombocitemia Esencial

Introducción

Existen tres causas mayores de trombocitosis 1) trombocitemia esencial-proceso mieloproliferativo 2) trombocitosis familiar, incluyendo casos de mutación o proliferación monoclonal, debido a mutaciones de la trombopoyetina y 3) trombocitosis reactiva, como causa secundaria a una variedad de condiciones clínicas (1)

La trombocitemia esencial corresponde a una enfermedad incluida dentro síndrome mieloproliferativo, la primera descripción de la enfermedad fue hecha por DiGuglielmo en 1920.

En 1960, se estableció como una entidad separada de las otras trombocitosis, con características de enfermedad con bases clínico patológicas, actualmente se considera dentro del síndrome mieloproliferativo. Campbell y col (2) en un análisis de 776 pacientes con Trombocitemia Esencial (TE) demostró que la mitad tienen mutación JAK2-V617F, lo que divide a los pacientes en dos grupos, pacientes con la mutación positiva, tienen bajos niveles de eritropoyetina y ferritina y otro grupo con rasgos de policitemia vera; con niveles elevados de hemoglobina, recuento leucocitario incrementado, en médula ósea eritropoyesis y granulopoyesis incrementada, más trombosis venosa y con un alto grado de transformación en policitemia.

Etiología y Patogénesis.

La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo, por lo tanto una enfermedad monoclonal de la célula stem-cell hematopoyética, establecida también por los estudios en pacientes heterocigotos para las isoenzimas A y B de la G-6PD, con predominio de linaje megacariocito-plaqueta, pero la razón de ello es desconocida.

En pacientes con TE, existe un número incrementado de formadores de colonias de megacariocitos (CFu-Mrg) en sangre periférica o MO, en comparación con sujetos control o con trombocitosis secundaria (3).

Además, las colonias de megacariocitos crecen en ausencia de factores de crecimiento exógenos, esto es usualmente presente en TE, aunque es incierto si esto representa una verdadera megacariocitopoyesis autónoma.

Mientras que la trombopoyetina es el soporte para el continuo desarrollo de los megacariocitos a plaquetas, otras citoquinas como IL-3, IL-6 y IL-11, ejercen también acción a diferentes niveles, probablemente en acción sinérgica con la trombopoyetina, las plaquetas, tienen receptores para la trombopoyetina, los que se encargan de retirarla del plasma. Así las concentraciones de trombopoyetina en el plasma varían inversamente con el recuento de plaquetas en pacientes con falla de la MO (4).

En los estados trombocitopénicos, los niveles altos de trombopoyetina son el resultado de la poca unión de trombopoyetina a plaquetas, por la reducción del número de plaquetas.

Los niveles de trombopoyetina en la TE son normales o aún elevados, esta desregulación de la trombopoyetina circulante puede resultar de una sobreproducción de trombopoyetina endógena y/o una anormal unión por las plaquetas y consumo por los megacariocitos defectuosos de la TE (5). En soporte a la última afirmación, la expresión en la plaqueta de c-mpl, se encuentra fuertemente reducida en los pacientes con TE (6).

La mitad de pacientes con TE poseen la mutación JAK2 V617F y esta característica permite dividirla dos grupos V617F positivo, y otros negativos, con las características anotadas líneas arriba.

Rasgos clínicos

La TE es una enfermedad que afecta a pacientes adultos, con una media de 60 años, con igual distribución de sexos, pero últimamente la TE, se ha incrementado en gente joven y el 20% pueden ser pacientes con menos de 40 años.

De un cuarto a un tercio de pacientes pueden ser asintomáticos y muchos reportan síntomas vasomotores y presentan complicaciones trombohemorrágicas. Los pacientes presentan esplenomegalia moderada en el 25 al 48%, en contraste con otras enfermedades mieloproliferativas, los síntomas de fiebre, sudoración y baja de peso no son muy comunes en la TE, el grado de anormalidades citogenéticas es de aproximadamente de 5% (7).

La mayor causa de mortalidad y morbilidad son las complicaciones trombóticas, en algunos pacientes sintomáticos pueden exhibir exclusivamente problemas hemorrágicos y trombóticos.

Las trombosis arteriales ocurren, con más frecuencia que las trombosis venosas y de las cuales cerca de 25% son trombosis de miembros inferiores, pueden presentar trombosis de la vena porta o hepática.

Los sitios más comunes de las trombosis arteriales son localizaciones-cerebro-vasculares, periférica vascular, circulación arterial coronaria.

Hallazgos de laboratorio

En los pacientes con TE, no tratados, el número de plaquetas puede oscilar entre ligero incremento sobre lo normal generalmente sobre 600,000, a valores muy altos dos a tres millones por milímetro cúbico.

Además del número incrementado de plaquetas, se encuentran alteraciones morfológicas en el extendido de sangre periférica, como morfología heterogénea; encontrándose plaquetas de mayor tamaño, coloreadas azul pálido, hipogranulares y ocasionalmente se pueden encontrar fragmentos de megacariocitos nucleados. Los niveles de trombopoyetina son normales y aún elevados.

Algunos pacientes con TE los leucocitos están ligeramente incrementados y además presentan moderada anemia. Los niveles de IL-6 y PC-reactiva, en el plasma son bajos o aún indetectables.

La MO revela hiperplasia megacariocítica, con megacariocitos gigantes, con incremento del número diploide, es inusual una significativa displasia de megacariocitos. Existe incremento del tiempo de sangría en el 20% de pacientes. La agregación plaquetaria, se encuentra disminuida en relación al colágeno al ADP y al ácido araquidónico, en menos de 1/3 además de una anormal respuesta a la epinefrina. Algunos pacientes demuestran in vitro hiperagregación plaquetaria espontánea.

Criterios diagnósticos para trombocitemia esencial

- **A1.**-Plaquetas > de 600,000 x mm³, por al menos dos meses
- **A2.**-Mutación adquirida de JAK2
- **B1.**-No evidencia de trombocitosis reactiva
- **B2.**-Hemoglobina 13g%, no evidencia de deficiencia de Fe, hemosiderina en MO presente
- **B3.**-No evidencia de PV
- **B4.**-No evidencia de LMC, no cromosoma Ph+ ni bcr/abl +
- **B5.**-Fibrosis de MO, ausente
- **B6.**-No evidencia de síndrome mielodisplásico

Diagnóstico

A1 + A2 + B3 + B6 + (V617F) y/o A1 + B1-B6 + (V617F negativo).

Estratificación de riesgo en la TE

Bajo riesgo

- Edad < 60 años
- No historia de trombosis
- Plaquetas < 1'500,000
- No factores de riesgo cardiovascular

Riesgo intermedio

- Ni alto o bajo riesgo

Alto riesgo

- Edad \pm 60 años
- Historia previa de trombosis

Tratamiento

El efecto básico del tratamiento se funda en la reducción del número de plaquetas, aunque la asociación de trombocitopenia y la ocurrencia de enfermedad trombótica, en la mayoría de los estudios retrospectivos, han fallado para soportar esta correlación (6). Pacientes de alto riesgo, es decir con edad superior a los 60 años, con episodios de trombosis previa y plaquetas encima de 600,00 xmm³, deben ser tratados.

La Trombocitosis Esencial puede evolucionar a Mielofibrosis en un pequeño grupo de pacientes y la transformación a Leucemia Mieloide Aguda es rara.

La supervivencia de la TE, no difiere sustancialmente de la población general. Sin embargo, es importante la morbilidad que se deriva de las complicaciones vasculares trombosis y hemorragia.

La hidroxyurea es la primera línea de la terapia, agente no alquilante mielosupresor, inhibidor de la ribonucleótido reductasa, es efectivo en la terapia inicial, con dosis de 10 a 30 mg/día. Debe controlarse el recuento de plaquetas, porque la hidroxyurea causa rápida mielosupresión y el mantenimiento de la dosis debe ser individualizada. A las ocho semanas, hay una reducción a menos de 500,000 plaquetas xmm³, en el 80% de pacientes.

Otro agente de terapia es el anagrelide, que interfiere en la maduración megacariocítica disminuyendo la ploidía y el tamaño celular, es efectivo en la reducción de plaquetas en la TE, por eso es ahora una alternativa de primera línea para la terapia de reducción de plaquetas. Dosis de 2 mg/día reduce a los 11 días al 50% las plaquetas (8) (9) (10).

El interferón alfa recombinante ha demostrado también ser efectivo en el tratamiento de la TE. Esta droga suprime la proliferación de los megacariocitos anormales, reduciendo el volumen nuclear y citoplasmático del megacariocito al mes de tratamiento, se reduce el número de plaquetas cercano al valor normal, las dosis empleadas son de 3'000,000 de unidades diarias subcutáneamente el problema de su indicación es la toxicidad y el costo, pero puede ser usado en pacientes de bajo riesgo. La aspirina puede ser usada en pacientes de menos de 40 años con bajo riesgo de eventos trombóticos pueden recibir bajas dosis de aspirina y los pacientes considerados de alto riesgo se usa la terapia citoreductora (11).

La administración de anagrelide y la hidroxiurea deben ser controlados por la posibilidad de efectos teratogénicos.

Curso y pronóstico

La mayor causa de morbilidad y mortalidad es la trombosis y la hemorragia, pero su expectativa de vida no presenta una significativa reducción, es similar a la normal.

En algunos casos la TE puede transformarse en otro desorden mieloproliferativo, como su asociación con LMA.

Bibliografía

1. Schafer AL. Thrombocytosis and essential thrombocythemia. En: Williams Hematology, (eds 6ª). Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsonh U. McGraw-Hill 2001: 541-1549.
2. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia Vera based on JAK2-V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1945-1953.
3. Kimura H, Ishibashi T, Sato T, Matsuda S, Uchida, Kariyone S. megakaryocytic colony formation (CFu-Meg) in essential thrombocythemia: quantitative and qualitative abnormalities of bone marrow CFu-Meg. *Am J Hematol* 1987; 24:23-27.
4. Nichol JL, Hokom MM, Hornkohl A, et al. Megakaryocyte growth and development factor. Analysis of in vitro effects on human megakaryopoiesis and endogenous serum levels during chemotherapy induced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1995; 95:2973-
5. Griess Hammer M, Bangerter M, Schreizeinmeir H. A possible role for thrombopoietin and its receptor c-mpl in the pathobiology of essential thrombocythemia *Semin Thromb hemostas* .1997; 23:419-322.
6. Horakawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, et al. markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocythemia *Blood* 1997; 90:4031-4034.
7. Leukemia TTWoCL: Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1981; 4:95.
8. Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia Vera and essential thrombocythemia. *Hematology*.2005: 201-208.

-
9. Kessler CM, Klein HG, Havlik RJ. Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders *Brit J Haematol* 1982; 50:157-160.
10. Silverstein MN, Petit RM, Solberg LA Jr, Fleming JS, Knight RC, Schaerer LP. Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1292-1296.
11. Cervantes F, Management of Essential Thrombocythemia *Hematology* 2011; 215-221.

Título XII. Linfocitosis secundarias

Introducción

Las linfocitosis secundarias se pueden definir como condiciones, en las cuales se incrementa el número de linfocitos, en relación a respuestas fisiológicas o patofisiológicas, infecciones, toxinas, citocinas o factores desconocidos, las que pueden acompañarse de adenopatías, como los casos de mononucleosis infecciosa, rubeola, paperas, sarampión, citomegalovirus y otras como LED, pero desde el punto de vista hematológico nos interesa fundamentalmente la mononucleosis infecciosa y la linfocitosis aguda infecciosa.

Mononucleosis infecciosa

Es una enfermedad aguda, caracterizada por linfocitosis en respuesta a proceso viral producido por el virus de Epstein-Barr, clínicamente cursa con fiebre, poliadenopatías, esplenomegalia, reacción inflamatoria faríngea y malestar general. La causa más común de la mononucleosis es el virus de Epstein-Barr, seguido por el citomegalovirus, ambos son de la familia de los Herpes-virus, además el *Toxoplasma gondii*, y el virus de la inmunodeficiencia tipo (HIV-1) (1), por eso se les considera como síndromes de mononucleosis. Este síndrome de mononucleosis es usualmente autolimitado, pero pueden ocurrir complicaciones. En el año 1920 se introdujo dentro del glosario médico el término de mononucleosis infecciosa, sin embargo, la primera descripción la hizo Pfeiffer en 1,885.

El virus de Epstein-Barr se transmite principalmente por la saliva y se multiplica en las células epiteliales de la orofaringe, o en los linfocitos B del anillo de Waldeyer, los linfocitos poseen un receptor específico para el virus EB, la glicoproteína CD21 (2) sin embargo, se ha demostrado que los linfocitos B son marcados en la primo infección (3).

Este virus infecta a la mayoría de las poblaciones y es muy frecuente la primo infección en los ambientes socioeconómicos deprimidos, el virus de EB se halla presente en la orofaringe del 85% de los enfermos y un 20% son portadores asintomáticos.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 30 a 50 días, dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la Mononucleosis infecciosa (MI) por virus de EB, están la fiebre que se presenta en el 90%, faringitis en el 80%, linfadenopatía en el 80%, hepatomegalia en el 50%, petequias en el paladar 30% y rash en el 10%, ictericia en el 10%. Los pacientes con MI pueden complicarse con púrpura trombocitopenica, anemia hemolítica, miocarditis o neumonitis y manifestaciones neurológicas como meningitis, meningoencefalitis, mielitis trasversa, síndrome de Guillan-Barré, etc. La mitad de los pacientes pueden presentar trombocitopenia moderadas.

Las adenopatías son generalmente dolorosas, pudiendo alcanzar tamaño de 2 a 4 cm, se consideran típicas a las de la nuca de las regiones retroauriculares. Hay compromiso hepático con elevación de transaminasas que generalmente no exceden las 500 unidades, las manifestaciones cutáneas son de evolución fugaz y corresponden a exantemas maculopapulosos.

Cuadro hematológico

El cuadro hematológico se caracteriza por presentar el hemograma una leucocitosis entre 10,000 a 20,000 xmm^3 , con una neutropenia relativa por el aumento de los linfocitos, monocitos y las células monocitoides características de la MI, aparecen al tercer día y a los 7 días tienen su máxima expresión, persistiendo en forma descendente por una semana, después que ha cedido el cuadro clínico, las células atípicas, corresponden a linfocitos T, los que han sido estimulados como reacción al proceso viral en los linfocitos B.

Estos pacientes, con la reacción de Paul-Bunnell, demuestran los anticuerpos heterófilos en el 90%, que se consideran positivos con títulos por encima de 1/32, en caso de que esta prueba fuera negativa la mejor demostración de la Mononucleosis infecciosa es la presencia de los anticuerpos de virus de Epstein-Barr.

El VEPB ha sido relacionado con el linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo del adulto, leucoplasia oral, en pacientes con HIV-1, y en leyomiosarcoma.

Citomegalovirus

El término citomegalovirus fue acuñado por Weller en 1960 (4) en remplazo de “virus de la glándula salivar” o “enfermedad por virus de inclusion citomegálica”. El citomegalovirus es un miembro de la familia de los Herpes virus, siendo la segunda causa más común de mononucleosis infecciosa, el primer elemento en ser infectado por el citomegalovirus es el neutrófilo y luego los macrófagos fijos en el bazo, hígado, pulmones y otros órganos.

Las células infectadas por el virus expresan el neoantígeno que inducen a la respuesta inmune por las células T, dando linfocitos reactivos y traducándose en la sangre periférica en linfocitosis. La diferencia entre la infección por el VEB y el de infección por CMV, es que en la primera la infección de la células B causan la respuesta de las células T, en la segunda es la célula T la que responde a un monocito/macrófago infectado.

Manifestaciones clínicas

Los periodos de incubación son similares para el VEB y CMV, oscilando dentro de 30 a 50 días, en forma general el porcentaje de los síntomas son los siguientes: fiebre en el 90%, faringitis 10%, linfadenopatía 10%, hepatomegalia 40%, esplenomegalia 40%, petequias en paladar 5% y rash 5%, como se puede apreciar existen algunas diferencias entre la infección por VEB y la infección por CMV, en la segunda la linfadenopatía y la faringitis no son tan comunes como en la infección por VEB.

La diferencia fundamental de laboratorio es la demostración de los anticuerpos de CMV, que pueden ser IgG e IgM, que se demuestran por técnicas de ELISA o Inmunofluorescencia.

Virus de la inmunodeficiencia humana

El suero de pacientes que tienen MI secundaria, a infección primaria con HIV, pierden la especificidad de los anticuerpos para HIV. Sin embargo, el antígeno p24 o títulos elevados de RNA-viral pueden ser hallados en la sangre de esos pacientes, entre 1 y 2 meses después de su presentación inicial, tales pacientes pueden desarrollar, anticuerpos HIV-1 (5) (6).

Bibliografía

1. Huang KL, Betts R. Mononucleosis síndromes. In. Williams Hematology. 6aEd. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsonh U. McGraw-Hill. 2001:1011-1016.
2. Sixbey JW, Nedrud JG, Raab-Traub N, Hanes RA et al. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. N Engl J Med 1984; 110: 1225-1230.
3. Karajannis MA, Hummel M, Anagnoswtopoulos I, Stein H, Strict lymphotropism of Epstein-Barr virus during acute infectious mononucleosis in nonimmunocompromised individuals. Blood 1997; 89: 2856-2860.
4. Weller TH, Hanshaw JB, Scott DE. Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. Virology.1960; 12: 130-133.
4. Kahn J, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type-1 infection. N Engl J Med 1998; 339: 33-38.
5. Quinn TC: Grand Rounds at the John Hopkins Hospital Acute primary HIV infection. JAMA. 1997; 278: 58-60.

Título XIII. Leucemias agudas

Las leucemias agudas corresponden, a proliferaciones clonales malignas de dos estirpes celulares, la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoide aguda, la primera de la serie mieloide y la segunda de la serie linfoide.

- 1) Leucemia Mieloide Aguda
- 2) Leucemia Linfoblástica

I) Leucemia Mieloide Aguda

Introducción

En la leucemia mieloide aguda su diagnóstico es más común en adultos, correspondiendo como resultado de una mutación somática, en una stem-cell pluripotente o de un progenitor ligeramente diferenciado, desarrollando una enfermedad maligna clonal, del tejido hematopoyético, con falla para la diferenciación y con una sobre producción en el compartimiento de las stem-cells que resulta en una acumulación de células no funcionales denominados mieloblastos que se caracteriza por:

- Proliferación anormal de blastos.
- Trastorno en la producción de las células normales.
- Infiltración de los tejidos por las células leucémicas y en la MO produciendo: anemia, disminución de serie mieloide y trombocitopenia,

Etiología y patogénesis

La mayoría si no todos los casos de LMA, se desarrollan a partir de mutaciones genéticas adquiridas, parece que en la mayoría de casos las mutaciones leucogénicas son adquiridas durante la vida, más que heredadas.

Sin embargo, existe la posibilidad de casos esporádicos de LMA, que se desarrollan como consecuencia de elementos predisponentes, que aceleran el grado de aquellos casos con defectos predisponentes, es decir las mutaciones adquiridas.

La exposición a dosis muy altas de radiación o la exposición crónica a benceno incrementan la incidencia de la LMA, al igual que en los casos de pacientes con linfomas o cáncer no hematológico, después de ser sometidos a intensiva quimioterapia pueden desarrollar LMA.

La célula mutante crece y/o sobrevive con ventaja en relación al pool de células stem-cell normales.

Como la progenie de células mutantes proliferan en forma desmesurada, la hematopoyesis normal es inhibida llevando al cuadro clínico característico (1).

Recientes estudios genéticos han identificado un número creciente de mutaciones somáticas, recurrentes en pacientes con LMA como las mutaciones TET2, ASXL1, IDH1, IDH2 etc, comprobándose que varias anomalías genéticas pueden tener importancia en el pronóstico, como es el caso de la LMA pediátrica, donde la mutación IDH1, IDH2 PHF6, DNMT3A. Específicamente IDH2 mutación RT-40, se asocian con una mayor supervivencia pero no IDH2 mutación R172 (2).

Se pueden considerar los siguientes factores dentro de la etiología:

- **Factores ambientales:**
- Radiación
- Benceno
- Agentes alkilantes
- **Enfermedades adquiridas**
- Leucemia mieloide crónica
- Mielofibrosis idiopática
- Trombocitemia esencial
- Policitemia Vera
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Anemia aplásica
- Mieloma múltiple
- **Condiciones heredadas**
- Síndrome de Down
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Diskeratosi Congénita

Todas ellas son condiciones o enfermedades capaces de terminar en LMA.

Patogénesis

Dentro de la patogénesis la LMA se considera que ésta resulta de la mutación somática de una stem-cell hematopoyética o de alguna célula más diferenciada, tales como son los casos de leucemia monocítica y leucemia promielocítica.

La patogénesis de la LMA incluye alteraciones moleculares que llevan a la regulación de la proliferación, diferenciación celular, autorenovación, sobrevida celular y pérdida del control celular.

La mutación somática es el resultado de una translocación cromosomal en el 80% de casos, producto de un reacomodo en una región crítica de un protooncogén.

La fusión de porciones de dos genes, usualmente, no previenen el proceso de transcripción y así la fusión del gen codificando para una función de proteína, de estructura anormal, desvía el desarrollo normal que lleva a una transformación maligna.

Esta proteína es producto a menudo de un factor de transcripción, que interrumpe la secuencia regulatoria del control, grado de desarrollo o sobrevida de los progenitores celulares.

Desde que la stem cell mutante o un progenitor temprano puede proliferar y retener su capacidad para diferenciarse, en una amplia variedad de fenotipos, puede sufrir transformaciones leucémicas diferentes.

Otros cambios genéticos que ocurren en las células leucémicas involucran genes como: RAS, FES, MYC, FOS, MPL, KIT, p53; RB, WT1 y otros genes.

En algunos casos. La delección de todas las partes del cromosoma 5 o 7, o cromosomas adicionales como trisomía 4, 8 o 13, son las principales anomalías citogenéticas.

Estas potenciales causas incluyen una proliferación autónoma, en ausencia de señales de crecimiento normal, indefinida autorenovación, salida de la programación normal de la muerte celular, inhibición de la diferenciación, pérdida de control del ciclo celular, inestabilidad genómica de la diseminación multiorgánica, todas estas propiedades pueden ser localizadas, directamente en las lesiones focales moleculares (3).

Aunque la proliferación es regulada por la presencia de factores de crecimiento y señales de adhesión en las células normales, éstas pueden ser convertidas en células leucémicas de manera autónoma. Esta anormal proliferación es a menudo el resultado de mutaciones que afectan las señales proliferativas.

La patogénesis de la LMA es compleja, pero los múltiples defectos genéticos que se han descrito todos convergen en las propiedades biológicas de las células leucémicas.

Siguiendo al descubrimiento del oncogén bcr/abl-tirosino-kinasa, en la LMC, otras kinasas activas han sido implicadas en la patogénesis de la LMA, por ejemplo la FLT3 tirosino-kinasa, la que es expresada casi siempre en todos los pacientes LMA. La C-KIT tirosino-kinasa, que es expresada en el 60% a 80% de pacientes con LMA.

La activación de los receptores y la proteína intracelular tirosino-kinasa estimulan la cascada de proliferación, que lleva a un recorte de la proteína y al reclutamiento de eventos que producen la alteración de la transcripción en el núcleo de la célula y a la estimulación de la progresión del ciclo celular. Además, las mutaciones de los genes NRAS en el 10% a 20%, KRAS en 5% a 15% y RTK en el 50% de pacientes con LMA.

La Leucemia promielocítica (LPM) es un claro ejemplo del bloqueo de la diferenciación en la LMA, que está siempre asociado con traslocación del gen 15:17, la que genera fusión de la proteína LPM-RAR-alfa (3) (4).

Modo de herencia

Existe una fuerte evidencia genética en la LMA, por ejemplo los gemelos idénticos, si uno de ellos tiene leucemia, el otro tiene mayor riesgo de contraerla de 1 en 5. En mellizos no idénticos el riesgo cae a 1 en 800, comparados con niños americanos o europeos, por debajo de los 15 años de edad, la disminución de la incidencia cae aún más de 1 en 3,000 (5).

Epidemiología

La LMA es la forma predominante de la leucemia durante el período neonatal, pero representa una pequeña proporción de casos durante la infancia. El mayor número de casos se observa en mayores. El grado de mortalidad es de cerca de 0.5 por 100,000, bajo los 10 años de edad, pero se incrementa progresivamente hasta cerca del 20% en la novena década de la vida.

La LMA corresponde al 15% a 29% de las leucemias agudas en niños y al 80% de la de los adultos, con un ligero predominio en hombres.

Clasificación

La LMA corresponde a un grupo heterogéneo, con clínica variada y puede ser clasificada por su morfología y citogenética, la clasificación morfológica e inmunológica corresponde a la clasificación FAB (Franco-Americana-Británica).

Cerca del 30% de las LMA tienen rasgos de LMA, es decir las células predominantes son los mieloblastos, en la MO tiene tres variantes MO, M1, M2.

La leucemia promielocítica (LPM) con dos variantes M3 y M3v, leucemia mielomonocítica M4, la leucemia aguda monocítica M5, la eritroleucemia M6 (EL) y la leucemia aguda megacariocítica M7.

El empleo de marcadores inmunológicos, en la caracterización de las leucemias agudas mieloblásticas, han mejorado el significado del pronóstico de los distintos sub fenotipos, mejorando la clasificación FAB, siendo las armas principales para el diagnóstico de la LMA, pero con la introducción de los anticuerpo monoclonales se han podido identificar distintas líneas de diferenciación mieloide y se ha podido definir los sub tipos FAB (6).

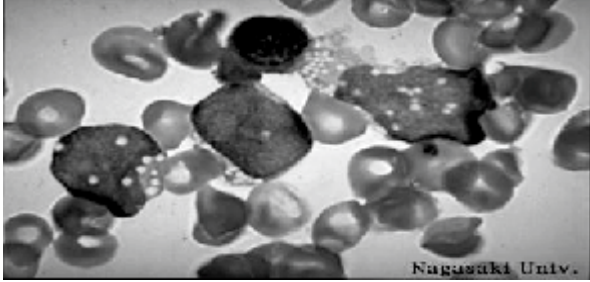
La últimas clasificaciones ya no son exclusivamente morfológicas sino además inmunológica y citogenética.

Leucemia Mieloide Aguda

Corresponde al 30% de todas los subtipos, con una morfología caracterizada por el mieloblasto, ocasionalmente cuerpos de Auer-Rod, los que son mieloperoxidasa positivos y PAS negativos o difusamente positivos.

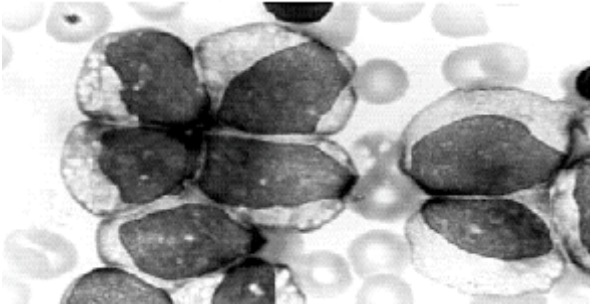
Son más comunes en adultos y es la más frecuente variedad en infantes. Los cromosomas afectados son 8+, 5- y 7-. Se describen tres subtipos MO, M1 y M2.

MO: corresponde aproximadamente al 3% de la LMA, con blastos indiferenciados, son mieloperoxidasa negativos, pero positivos para anticuerpos para mieloperoxidasa y positividad de CD34, CD13, CD33 y CD117. Y HLA-DR positivo. Las anomalías citogenéticas no son distintivas.

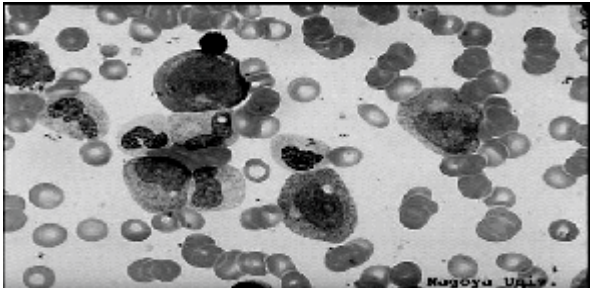


MO

M1: Blastos sin maduración, corresponden aproximadamente a un 15% de los casos de LMA, mieloperoxidasa +. CD13, CD33, CD34, CD117, HLA-DR +. En la MO existen el 70% de mieloblastos y un 15% de promielocitos y mielocitos.



M2: A menudo asociada con cariotipo t(8:21). Corresponde a cerca del 5% al 12% de casos de la LMA, presentan blastos con gránulos y cuerpos de Auer-Rod, Mieloperoxidasa +, CD33 +, Cd13+, Cd117 +HLA-DR +

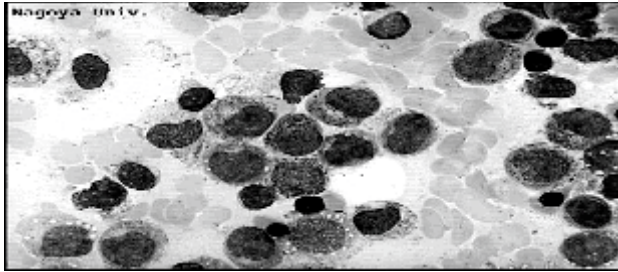


Leucemia Promielocítica

Con dos sub tipos M3 y M3v, corresponden al 10% de las leucemias LMA, en la MO se encuentran promielocitos con gran cantidad de granulaciones, cuerpos de Auer-Rod y son mieloperoxidasa positivas. La variante M3v corresponde a una forma hipogranular. CD13 /CD33 +, HLA-DR negativo

Clinicamente se caracterizan por presentar hipofibrinogemias y hemorragias, usualmente vista en adultos.

Encontrándose t (15:17)(q22:q22), fusión genética de PML-RAR alfa. Corresponde a una leucemia por falta de diferenciación, HLA-DR negativo y parcialmente CD34. Pronóstico favorable.



Leucemia promielocítica

Leucemia mielomonocítica M4

Dos sub tipos: M4 y M4Eo corresponden al 20% de casos. Las células leucémicas son monoblastos mieloblastos, con mieloperoxidasa, sudán y cloroacetato de estearasa positivo.

La clínica similar a la LMA, pero con mayor frecuencia de enfermedad extramedular. Elevación de lisosima en suero y orina. La variante eosinofílica (M4Eo, inversión del cromosoma 16(p13:q22); (16)(q22). CD13, CD33 con expresión de CD14, CD15, CD4, CD11b y CD1. En cuanto al pronóstico, los cambios, tales como la inversión (16) y t(16:16) tienen alto grado de remisión, mientras que las (16q) tienen mala evolución.

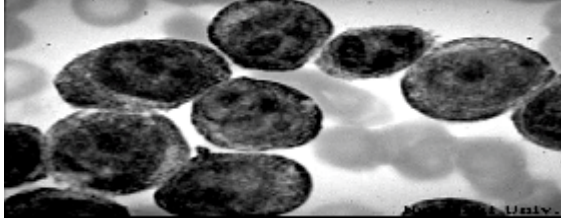


LMA M4

Leucemia aguda monocítica M5

La leucemia aguda monocítica corresponde al 8% de casos. (M5). Las células leucémicas son grandes monoblastos monocitos, con un radio núcleo/citoplasma menor que el mieloblasto. Cuerpos de Auer-Rod son raros. Sudan, mieloperoxidasa y cloro-acetato-estearasa negativos.

Vista en niños o adultos jóvenes, compromiso del SNC, encías, ganglios. Hiperleucocitosis en el 50%. CD14 +, CD11b +, CD36 +, HLA.DR +.Citogenética: t(4:11) común en infantes, reacomodo del (11q:23q) muy Frecuente.

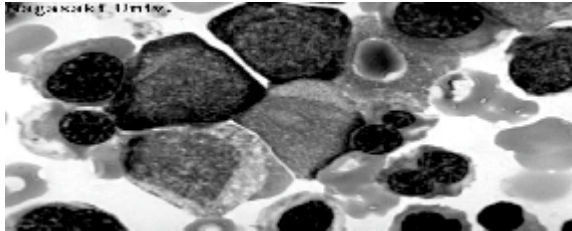


Leucemia M5 Monocítica

Eritroleucemia M6

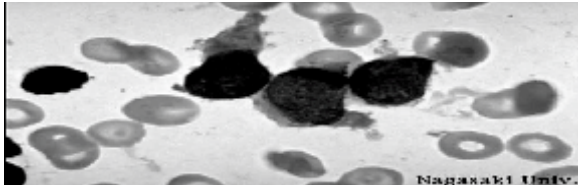
Corresponde al 5% de las LMA, (M6). Se encuentran abundantes eritroblastos anormales en MO y sangre periférica, las fases tardías pueden ser difíciles de diferenciar de la LMA.

Se encuentra pancitopenia al inicio y luego leucocitosis. Los eritroblastos son PAS+, presencia de anticuerpos anti hemoglobina y anti células eritroleucémicas.



Leucemia aguda megacariocítica M7

Corresponde al 5% de las LMA, (M7). Presencia de blastos pequeños, con citoplasma pálido, agranulares, pueden parecer linfoblastos, cursan con pancitopenia, aumento de DHL, la MO es seca, por mielofibrosis. Fenotipo común de la LMA, más frecuente que en la niñez.



LMAM7

Se encuentra antígeno del factor de von Willebrand, Glicoproteína Ib (CD42),Ib/IIIa (CD41), IIIa (CD61), plaquetas peroxidasa +. Citogenética t(1:22)(p13;q13).

Rasgos clínicos

Los pacientes presentarán clínicamente síntomas y signos en relación a la anemia, leucopenia de células granulocíticas normales y presencia de blastos y trombocitopenia.

Así el paciente presentará palidez, fatiga, debilidad, palpitaciones, disnea. Además manifestaciones hemorrágicas como petequias, epistaxis, gingivorragias, hematomas, siendo los cuadros más severos de hemorragias en los pacientes con leucemia aguda promielocítica, y compromiso extramedular que es más frecuente en la Leucemia aguda mieloide y la leucemia mieloide monocítica.

La piel puede presentar también tres tipos de lesiones: leucemia cutis, sarcoma granulocítico de piel (mieloblastos o monoblastos) y sub cutis. Estas lesiones no específicas incluyen máculas, pápulas, vesículas, piodermia gangrenosa o vasculitis.

Puede existir compromiso secundario de órganos como SNC, compromiso del VII par, compromiso gastrointestinal, compromiso de bazo e hígado. Además problemas infecciosos.

Datos de laboratorio

La anemia es el hallazgo más constante, la que varía en intensidad pero generalmente es severa. Los reticulocitos están por debajo del 2%, las plaquetas menos de 50,000 y presencia de blastos en MO en más del 20% y hasta 95% y en sangre periférica, blastos con una fórmula hematológica que no muestra diferenciación mieloide.

Puede existir incremento plasmático de ácido úrico y DHL.

Leucemia hipoplástica

Cerca del 10% de pacientes con LMA presentan este síndrome que incluye pancitopenia, aparentemente sin blastos en sangre periférica y ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia o agrandamiento de ganglios. Cerca del 50% de estos pacientes son hombres por encima de los 50 años. La MO es hipocelular pero los blastos están presentes.

Smoldering leucemia

Cerca del 10% de las leucemias mieloides corresponden a esta forma, usualmente en pacientes sobre los 50 años, se manifiesta por anemia y a menudo trombocitopenia, los leucocitos pueden estar disminuídos, normales o incrementados y una pequeña porción de células leucémicas están presentes en sangre periférica 15% y en la MO hasta 20%. Actualmente ésta ha sido clasificada como parte del síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con exceso de blastos).

Factores pronósticos

La evolución de la LMA para los adultos tiene una variedad de factores bien definidos, que incluyen:

- Edad
- Estado general
- Leucocitosis al diagnóstico
- Kariotipo al diagnóstico
- Mecanismos de droga-resistencia (presencia de transportadores de proteína tras membrana)
- Inmunotipo CD34, CD7
- Respuesta a la inducción

-
- Sobre expresión de genes específicos como WT1, C/EBPalfa, BAX y BCL-2/BAX /radio, BCL, EVII, KIT y FLT3.

El cariotipo es el más importante dato y es posible a través de él se pueden diferenciar tres grupos a) favorable b) intermedio y c) desfavorable (7).

La presencia de las proteínas transportadoras de transmembrana son las que confieren resistencia a las multidrogas (8).

Además, mutaciones con sobreexpresión de genes específicos tales como WT1 (9). O el radio BCL-2/BAX (10). El FLT3 (11).

Sin embargo, hasta la fecha en los estudios realizados, no se han podido precisar los factores que señalen los resultados de riesgo citogenético favorables o desfavorables.

Terapia

Para el tratamiento hay que tomar en cuenta lo siguiente

- Catalogar el riesgo del paciente.
- Factor importante es lograr la remisión completa (RC) en la inducción.
- Mantener la duración de la RC para lograr mayor sobrevida.

La terapia se basa en dos principios: a) existen en la MO dos poblaciones competitivas, una normal que es policlonal y la otra leucémica monoclonal. b) se trata de lograr una profunda supresión de las células leucémicas, hasta el punto de ser inaparentes en la MO, para que se pueda desarrollar la población policlonal normal. Es por eso que se tiene que lograr la remisión completa y luego aplicar la terapia de consolidación.

Avances en la comprensión de la fisiopatología de la Leucemia Mieloide Aguda, ha llevado a mantener pacientes con esta patología con mayores periodos libres de enfermedad y sobrevida en adultos con LMA. Ya que la principal causa de muerte en los adultos es en la recaída de la enfermedad.

La LMA representa un grupo con un desórden monoclonal de la Stem-Cell, las que fallan para lograr la diferenciación celular, por esto podemos considerar que es un trastorno proliferativo sin diferenciación, que lleva a la acumulación de mieloblastos.

El pronóstico de los pacientes de menos de 55 años, LMA ha mejorado durante las cuatro últimas décadas y también hay un ligero progreso en el tratamiento de pacientes con mayor edad.

Aproximadamente 60 a 80% de pacientes adultos jóvenes logran remisiones (RC) con agentes citotóxicos. Sin embargo, solo el 30 a 40% de pacientes están libres de enfermedad por 5 años.

El incremento de la comprensión de la patofisiología de la LMA ha llevado al desarrollo de categorías en las nuevas terapias, como: moduladores de la drogo-resistencia, agentes que promueven la diferenciación, inhibidores de la trasducción de señales.

El régimen de inducción involucra regímenes de dos o más agentes, los cuales incluyen antraciclinicos y citarabina, el grado de remisión con este tratamiento varía entre 50% a 90%, dependiendo de la composición de la población celular.

Aproximadamente el 60% al 80% de adultos jóvenes con LMA, logran remisión completa (RC), con agentes citotóxicos, como citarabina, daunorubicin, etopoxido, ciclofosfamida,

idarrubicina, antraciclina, 6-tioguanina. Sin embargo, solo 30% a 40% viven libres de enfermedad por 5 años, pero pocos son los pacientes que tienen larga sobrevida. En los adultos mayores, el grado de RC es entre 40% a 55%.

Muchos estudios han evaluado el impacto de los esquemas de dosis y drogas citotóxicas, en el pronóstico de estos pacientes estas observaciones no han mejorado sustancialmente que las conseguidas con la antraciclina y citarabina, seguidas por altas dosis de citarabina como consolidación.

La estrategia para la terapia de inducción es citarabina 100mg/m², administrada por infusión continua por siete días, combinada con daunorrubicin 45-60mg/ m²/día administrada intravenosamente por 3 días.

El incremento de la intensidad de la terapia, luego de la remisión, beneficia a los adultos jóvenes pero no a los adultos mayores.

Han aparecido muchos nuevos agente en la terapia de la LMA, con diversos mecanismos de acción como: el gentuzumab-ozogamicin (marca CD33) (12), agentes angiogénicos como el bevacizumab (13), inhibidores de la apoptosis como el genasense BCL-2 (14).

Para mantener la remisión completa y prolongar la sobrevida del paciente que se encuentra en primera remisión, puede recibir terapia de consolidación, trasplante autólogo o TMO alogénico, pero no existe un criterio definido.

El trasplante de células hematopoyéticas es una terapia efectiva en la LMA.

Bibliografía

1. Lichtman MA, Liesvel JL. Acute Myelogenous leukemia In Williams Hematology 6^a ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw-Hill. 2001:1047-1083.
2. Jay P, Patel and Ross L, Levine. How do nivel molecular genetic markes influence treatment decision in acute myeloid leukemia Hematology 2012; 28-34
3. Licht JD and Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia Hematology 2005: 137-142.
4. Wadleigh M, De Angelo DJ, Griffin JD, Stone RM. Alter chronic myelogenous leukemia: tyrosine kinase inhibitors in other hematologic malignancies. Blood 2005; 105: 22-30.
5. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen NA, et al. Prognostically usefull gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2004; 350: 1617-1628
6. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of leukemia. In. Leukemia. 6^a.ed. Henderson TA, Lister MF, Greaves Saunders. New York. 1986:145-149.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann Inter Med 1985; 103: 620-625.
8. Byrd J, Mrozek K, Dodge R, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with de novo acxute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B. (CALGB 8461). Blood 2002; 100: 4325-4336.
9. Leith C, Kopecky K, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy Blood 1997; 89: 3323-3329.
10. King. Underwood L, Pritchard-Jones K, Wilm's tumor (WT1) gene mutation occur mainly in acute myeloid leukemia and confer drug resistance. Blood 1998; 91: 2961-2968.

-
- 11, Kohler T, Schill C, Deininger M, et al. High bad and BAX mRNA expression correlate with negative outcome in acute myeloid leukemia (ANL). *Leukemia* 2002; 16: 22-29
 12. Schnittger S, Scloch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutation in 1003 patients with acute myeloid leukemia, correlation to cytogenetics FAB sub type, and prognosis in the AMLCG Study usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002; 100: 59-66.
 13. Sievers E, Larson R, Stadtmauer E, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozoganicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3244-3254.
 - 14, Karp JE, Gojo I, Pili R, et al. Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias; therapy with sequential 1-beta-D-arabinosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3577-3585.
 - 15, Marcucci G, Byrd J, Daig G, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of G3139, a BCL-2 anti sense oligo nucleotide in combination with chemotherapy in refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 2003; 101: 425-432.

Título XIV. Linfomas

Clasificación de los Linfomas

- I.-) Linfomas no Hodgking
- II.-) Linfomas Hodgking

I.-) Linfomas no Hodgking

- a) Linfomas a Células B
- b) Linfomas a Células T

a) Linfomas a Células B

Precursor de Células B

Leucemia Linfoblástica/Linfoma

Linfomas Células B Maduras

Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma a linfocitos pequeños

Leucemia Prolinfocítica

Linfoplasmocitoma

Linfoma de la Zona Marginal Esplénica

Leucemia a Células Peludas

Mieloma

Plasmocitoma Solitario del Hueso

Plasmocitoma Extraóseo

Linfoma MALT (Extranodal)

Linfoma de la Zona Marginal (Nodal)

Linfoma Folicular
Linfoma de las Células del Manto
Linfoma Difuso a Grandes Células Linfoma Mediastinal (Tímico)
Linfoma Intravascular a Grandes Células
Linfoma de Efusión Primaria
Linfoma/Leucemia Burkitt

b) Linfomas de Células T

Precusores de Células T

Linfoma Linfoblástico /Leucemia Linfoblástica

Células Periféricas Maduras

Leucemia Prolinfocítica
Leucemia Linfática Granular
Leucemia NK
Linfoma/Leucemia (HTLV-1)

Predominantemente Nodal

Linfoma Angioinmunoblástico
Linfoma Periférico Inespecífico
Linfoma Anaplástico a Células Grandes

Predominantemente Extranodal

Micosis Fungoide/Síndrome de Sesary
Linfoma a Grandes Células Anaplástico
Linfoma Tipo Nasal
Linfoma Hepatoesplénico
Linfoma Paniculitis Subcutánea

II. Linfoma Hodgkin

Linfoma Hodgkin Nodular Predominantemente Linfocítico
Linfoma Hodgking Clásico
Linfoma Hodgking con Esclerosis Nodular
Linfoma Hodgkin de Celularidad Mixta
Linfoma Hodgkin Rico en Linfocitos
Linfoma Hodgkin depletado de linfocitos

I.-) Linfomas no Hodgkin

Introducción

De acuerdo a la nueva clasificación adoptada por la WHO, sobre tumores de tejidos linfáticos (1), se desarrollarán los temas correspondientes.

El término Linfoma no Hodgkin no es específico, porque incluye varias enfermedades linfoproliferativas malignas clonales, con diferentes manifestaciones clínicas y apariencia histológica, que resultan de una mutación somática en un progenitor linfocítico, con diferente apariencia histológica, que llevan a la progenie de células afectada del fenotipo B, T o NK, a la manifestación de malignidad, y que son identificadas por su constitución fenotípica o estudios de reacomodo genético.

Prevalencia

Los linfomas no Hodgkin representan cerca del 2.4% de todos los cánceres registrados en Inglaterra y el 2.6% de todas las muertes por cáncer. La incidencia de las neoplasias de las células maduras B comprenden al 90% este tipo de linfomas y representa el 4% del cáncer y el 4% de muertes por cáncer. Su incidencia aumenta con la edad y es casi 50% más frecuente en hombres que en mujeres. En Estados Unidos y Europa Occidental, se presenta como una zona geográfica con mayor incidencia, comparada con un menor porcentaje en el Este Europeo y en el Asia, habiéndose observado un incremento en los últimos años en todos los grupos de edades y en ambos sexos. Pero se detecta en todas las latitudes del planeta (2).

Patogénesis

Existen dos tipos de tejido linfoide, uno central localizado en MO y timo, otro periférico que corresponde a la sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo y mucosa esta última asociada al tejido linfático.

Dentro del tejido linfático central se desarrollan y se diferencian los linfocitos hasta alcanzar la madurez, migrando luego a los tejidos linfoides periféricos. Los linfocitos liberados al torrente vascular se encuentran con antígenos extraños, que llevan al desarrollo de los linfocitos de memoria y efectores. La mayoría de los linfomas que se desarrollan a partir de los linfocitos B, se encuentran en diversos estados de maduración.

De allí la importancia del conocimiento de las características y composición celular, cambios en la expresión del gen y eventos moleculares implicados en diferenciación y función de las células B en estos tipos de linfomas.

Estas neoplasias de células B maduras corresponden a estados de diferenciación mínimos, comenzando como linfoblastos que sufren un reacomodo del gen VDJ de la inmunoglobulina, en inmunoglobulina de superficie (Igs) IgM+ IgD+, las células no afectadas son a menudo CD5+.

La mayoría de los linfomas no Hodgkin se desarrollan de los linfocitos B, los cuales se encuentran en, diversos estados de maduración. Incluyendo la activación de proto-oncogenes (genes normales), transformándolos en oncogénes (genes anormales) y alteración de los genes supresores de los tumores. De allí la importancia del conocimiento de las características y composición celular, cambios en la expresión del gen y eventos

moleculares implicados en diferenciación y función de las células B en estos tipos de linfomas.

Cómo en la mayoría de cánceres, las lesiones genéticas involucran al linfoma no Hodgkin. El genoma de las células del linfoma son relativamente estables y la traslocación (traslado de una parte de un cromosoma a otro) cromosómica, representa el principal mecanismo de activación del proto-oncogén, siendo caracterizadas estas traslocaciones por su recurrencia dentro de una categoría específica clinicopatológica del linfoma no Hodgkin, que son clonalmente representadas en cada tumor.

Todas las traslocaciones de este grupo de tumores han sido clonadas para formar un rasgo común en presencia de un proto-oncogén, mapeado en la vecindad de uno o dos sitios de la recombinación cromosómica. Ellos tienden a yuxtaponerse al proto-oncogen, como una secuencia regulatoria heteróloga derivada del cromosoma "socio". Esta secuencia puede derivar de un antígeno receptor (locus) y de otro locus, que sea expresado como una sustancial concentración de las células normales, correspondientes al estado de diferenciación del linfoma (3).

Este tipo de resultado es la expresión de la desregulación de un proto-oncogén, pero hay dos excepciones que son t(2;5) del linfoma a grandes células T y la t(11;18) del linfoma de la mucosa. La amplia heterogeneidad clínico patológica del LnoH se correlaciona con distintas lesiones genéticas particularmente traslocaciones, asociadas a su patogénesis al tejido linfático (linfoma MALT), los cuales causan fusión de genes (4)(5)(6).

La amplia heterogeneidad clínico patológica del LnoH se correlaciona con distintas lesiones genéticas particularmente traslocaciones, asociadas a su patogénesis.

Entre los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad como el de la zona del manto, son asociados en el 50% de los casos con la t(11;14), involucrando la yuxtaposición del locus IgH al BCL-1/PRAD-1/cyclin D1. Gen que codifica a la proteína involucrada en el control del ciclo de progresión celular (7)(8).

En el LnoH de tipo folicular la t(14;18) yuxtapone el locus IgH a BCL-2, un gen que codifica la proteína que previene la programación de la muerte celular (9).

Los linfomas no Hodgkin incluyen neoplasias originadas en las células linfoides y caracterizadas por un alto grado de heterogeneidad biológica y clínica, derivadas de las células de linaje B, en particular de las células B maduras, expresadas por el reacomodo de la inmunoglobulina (IgG,) genes de cadenas pesadas y ligeras), por su expresión de superficie y por sus marcadores asociados a células B.

Los más típicos linfomas son los de tipo difuso a grandes células B 33%, seguido por el linfoma folicular 22% y los otros tipos de linfomas su frecuencia es menor del 10% (10).

Clínica de los linfomas no Hodgkin

Como se ha mencionado anteriormente, la presentación clínica de los linfomas no Hodgkin varían de acuerdo al tipo morfológico de Linfoma no Hodgkin y también en cuanto se refiere a si la presentación es ganglionar, extra-ganglionar o asintomático.

El 56% al 75%, corresponden a presentaciones ganglionares, el 30% al 40% son formas extra-ganglionares y cerca de un 5% son sintomáticos, pero con síntomas no específicos, como baja de peso, sudoración nocturna y fatiga.

Como se puede apreciar la mayoría de ellos tienen presentación ganglionar correspondiente a cualquier zona ganglionar. Los extra-ganglionares pueden presentarse en el tracto gastro

Como se comprenderá, algunos síntomas dependerán de la zona comprometida pero en general la presencia de un ganglio > de 1cm que persiste por seis semanas, puede ser la manifestación inicial, además los pacientes pueden presentar hepato y esplenomegalia con por lo menos tres de los siguientes síntomas; fatiga, sudoración nocturna, baja de peso, prurito, dolor óseo, hematomas o infección recurrente.

Etiología

En la mayoría de los casos la causa es desconocida, pero algunos subtipos son asociados con infección por el virus de Epstein-Barr, como es el caso del Linfoma de Burkitt, que ha sido asociado hasta en el 100% de los casos, como también en los casos de inmunodeficiencia, existe un definido factor de riesgo y posterior a trasplante de órganos y el virus de la Leucemia/Linfoma del adulto, definen un riesgo de 50 a 100 veces más de exceso.

Los linfomas no Hodgkin incluyen neoplasias originadas en las células linfoides y caracterizadas por un alto grado de heterogeneidad biológica y clínica, derivadas de las células de linaje B, en particular de las células B maduras, expresadas por el reacomodo de la inmunoglobulina (IgG, genes de cadenas pesadas y ligeras), por su expresión de superficie y por sus marcadores asociados a células B.

El genoma de las células del linfoma son relativamente estables y la traslocación (traslado de una parte de un cromosoma a otro) cromosómica representa el principal mecanismo de activación del proto-oncogén, siendo caracterizadas estas traslocaciones por su recurrencia dentro de una categoría específica clinicopatológica del linfoma no Hodgkin, que son clonalmente representada en cada tumor.

Todas las traslocaciones de este grupo de tumores han sido clonadas para formar un rasgo común en presencia de un proto-oncogén, mapeado en la vecindad de uno o dos sitios de la recombinación cromosómica. Ellos tienden a yuxtaponerse al proto-oncogen, como una secuencia regulatoria heteróloga derivada del cromosoma "socio". Esta secuencia puede derivar de un antígeno receptor (locus) y de otro locus que sea expresado como una sustancial concentración de las células normales, correspondientes al estado de diferenciación del linfoma.

Este tipo de resultado es la expresión de la desregulación de un proto-oncogén, pero hay dos excepciones que son: todas las traslocaciones de este grupo de tumores han sido clonadas, para formar un rasgo común en presencia de un proto-oncogén, mapeado en la vecindad de uno o dos sitios de la recombinación cromosómica. Ellos tienden a yuxtaponerse al proto-oncogen, como una secuencia regulatoria heteróloga derivada del cromosoma "socio". Esta secuencia puede derivar de un antígeno receptor (locus) y de otro locus que sea expresado como una sustancial concentración de las células normales, correspondientes al estado de diferenciación del linfoma.

Factores pronósticos

Como en todos los tumores, la edad constituye un factor adverso cuando los pacientes son mayores de 60 años; además del mal estado general, la diseminación tumoral, masa abdominal de más de 10 cm de diámetro, tres o más sitios de compromiso extra-ganglionar, compromiso de MO, DHL por encima de los valores normales y transformación de bajo grado histológico y la expresión del inmunofenotipo, son todos ellos, son factores de evolución adversa.

Tratamiento

Debemos mencionar que la determinación del estadiaje es el mismo que para el linfoma Hodgkin. El tratamiento se basa en quimioterapia, radioterapia y anticuerpos monoclonales y trasplante de stem-cell, autólogas (del mismo tipo) y alogénicas (antigénicamente distintas).

Los más típicos linfomas son los de tipo difuso a grandes células B 33%, seguido por el linfoma folicular 22% y los otros tipos de linfomas su frecuencia es menor del 10% (8).

Bibliografía

1. World Health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics.: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2001
- 2 Evans LS, Hancock B W. Non Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362:139-46.
3. Dalla Favera R, Gaidano G. Molecular biology of lymphomas. In. DeVita VTJ, Helman S, Rosenberg SA, ed *Cancer Principles and Practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams, and Wilkins. 2001:2215-2235.
4. Morris SW, Kirstein MN, Valentin MB, et al. Fusion of a kinase gene ALK, To a nuclear protein gene, NPM, in NHL *Science* 1994; 263: 1281-84.
5. Mitelman F, Mertens F, Johanson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia *Nat Genet* 1997; 15:417-74.
6. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska J, et al. The apoptosis inhibitor gene AP12 and novel 18g gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;21) associated with MALT lymphoma *Blood* 1999; 93: 3601-360
7. Tsujimoto Y, Yunis J, Onorato-Showel, et al. Molecular cloning of thr chromosomal breakpoint on chromosome 11 in human B-cell neoplasms with the t(11;14) chromosome translocation *Science* 1984; 224: 1403-1405.
8. Raffel DM and Jaffe ES. Bcl-1, t(11;14) and mantle-zone lymphomas. *Blood* 1991; 78:259-263.
9. Cechova K, Gu W, Bihui H, et al. Advances in the understanding of the molecular pathogenesis of aggressive B-cell lymphomas: In *Normal and malignant hematopoiesis*. New advances Edited by. Mihice-Metcalf 1995; 131-148.
10. Anonymous. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study group classification of non Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1997; 89:3909-3918.

Precursor de células B

Leucemia Linfoblástica/Linfoma

Introducción

De acuerdo a la nueva clasificación adoptada por la WHO, sobre tumores de tejidos linfáticos (1) se describirán ellos de acuerdo a esta clasificación, a la LLA y todos los tumores linfoides linfomas, de diverso tipo de morfología y evolución clínica.

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno maligno que se origina en un progenitor de la estirpe celular linfóide, ya sea células B o T, resultante de una mutación somática de un precursor linfóide en temprano periodo de desarrollo temprano, que incluyen anomalías de cromosomas conteniendo deleciones, inversiones y traslocaciones (2).

Pero además de estar presente en sangre periférica, puede ocurrir invasión extramedular en diversos sitios, especialmente; meninges, gonadas, timo, hígado, bazo y ganglios linfáticos.

Es una enfermedad más común en niños que en adultos, pudiendo dividirse en sub-tipos, usando métodos morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y métodos genéticos moleculares. Estas diferencias obtenidas por medio de estos métodos, favorecen el tratamiento por combinación de drogas y duración del tratamiento (3).

El inmunofenotipo de estas células al hacer el diagnóstico, reflejará el nivel de diferenciación dado por el clon dominante, por corresponder a una enfermedad clonal. Esta proliferación produce acumulación de linfoblastos en la MO, lo que se traduce en una supresión de la hematopoyesis normal, produciendo como consecuencia, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Pero además, puede ocurrir invasión extramedular en diversos sitios, especialmente meninges, gónadas, timo, hígado bazo y ganglios linfáticos.

Es una enfermedad más común en niños que en adultos, pudiendo dividirse en sub-tipos, usando métodos morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y métodos genéticos moleculares (4).

En los pacientes adultos con LLA, por lo menos 1/4 de ellos incluyen cromosoma Philadelphia positivo. Por este motivo debe considerarse en pacientes adultos la investigación del cromosoma Ph, con Leucemia Linfoblástica.

Las LLA representan el 12% de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos y el 60% ocurren en personas menores de 20 años (5).

La LLA es la más común de las enfermedades malignas diagnosticadas en pacientes menores de 15 años, correspondiendo a 1/4 de todos los cánceres y al 76% de todas las leucemias en este grupo etario.

En el INEN, sobre un estudio de 950 casos de leucemia aguda, el 66.5% correspondieron a LLA y de los cuales el 75%, fueron menores de 15 años (6).

Etiología y patogénesis

El inicio y progresión de la LLA es derivada por sucesivas mutaciones que difieren de acuerdo al desarrollo de los blastos afectados. Los subtipos parecen tener distintos orígenes genéticos, ligados a diferentes mecanismos.

Agentes medio ambientales tales como las radiaciones ionizantes y mutágenos químicos, están implicados en algunos pacientes, en la producción de la LLA. Pero es difícil discernir sobre el factor etiológico, porque este proceso leucémico refleja la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales.

Virtualmente todos los casos de LLA tienen cambios genéticos adquiridos, los cuales a través de dos mecanismos de inducción generan la LLA, a) activación del proto-oncogén y b) por la fusión de un gen con propiedades oncogénicas.

En ambos casos, los genes encodian factores de transcripción que corresponden a las marcas más frecuentes de las mutaciones.

La LLA es observada principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes entre 1 a 30

Rasgos genéticos

Los diversos resultados clínicos, asociados con la variedad de subtipos de la LLA, pueden ser atribuidos primariamente a la sensibilidad a las drogas o resistencia de los blastos, en relación a determinadas anomalías genéticas.

La genética de la LLA es cada día mejor entendida a través de la presencia de anomalías cromosómicas individuales que varían con la edad.

La citogenética proporciona una estratificación del riesgo para el tratamiento así la hiperdiploidía alta y ETV6 son de menos riesgo, mientras que reordenamiento y hipodiploidía BCR-ABL, MML son de mayor riesgo (7),

Existen anomalías genéticas favorables asociadas a precursores de la extirpe B, que incluyen la hiperdiploidía (>50 cromosomas) y fusión de cromosomas TEL-AML1, la sensibilidad de estos blastos a la quimioterapia parece estar correlacionada con propensión a sufrir apoptosis espontánea, por acumulación de altas concentraciones de metotrexato y los metabolitos activos de los poliglutamatos.

Los blastos hiperdiploides tienen típicamente 3 a 4 copias del cromosoma 21, los cuales encubren un gen encodado que reduce el transporte del folato (8).

Esta expresión aumentada de este transportador, debido al incremento de este gen se puede regular en parte, su alta acumulación de poliglutamatos de metotrexato en los blastos hiperdiploides.

Las células de la LLA, que expresan el gen TEL-AML1, son altamente sensibles a la asparaginasa, cuya razón se desconoce. Los grupos que muestran trisomía 4, 10, y 17 son asociados con un pronóstico favorable al igual que los genes 4 y 18, que también son favorables.

Los pacientes que se asocian con el cromosoma Philadelphia son más frecuentes en los pacientes adultos y corresponde al 20% a 30% que se incrementa con la edad a 50%, por encima de los 50 años, o con la fusión de t(4:11)/MLL-AF4, son considerados de muy alto riesgo, existiendo una marcada influencia también en relación con la edad de estos pacientes con aquellos subtipos genéticos.

Recientes estudios han mostrado que casi todos los casos de células T de la LLA, pueden ser agrupados en base al compromiso de uno o más oncogenes específicos como LYL1 más LMO2, HOX11, TAL1 más LMO1 o LMO2, HOX11L2 y MLL-ENL (9).

En la tabla n°1, se puede apreciar algunos genes afectados por la translocación cromosómica.

Algunos genes afectados por la translocación cromosómica

Translocación	Genes involucrados	Fenotipo	Niños %	Adultos %
t(8;14)(q23.1;q32)	MYC/IGH	B	2 a 3	3 a 4
t(8;14)(q24.1;q11.2)	MYC/TCRA	T	< 1	< 1
t(1;19)(q23;p13.3)	E2A-PBX1	Pre-B	5 a 6	3
t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1	Pre-B temprana	< 1	20 a 25

Tabla n° 1.

Cuadro clínico de la Leucemia linfática aguda

La presentación clínica es variable, los síntomas pueden aparecer en forma insidiosa o presentarse súbitamente, la presentación clínica generalmente refleja el grado de compromiso de la MO y de la extensión extramedular.

En lo que se refiere a la edad el 77% de los pacientes oscila entre 1 a 9 años, el 20% entre 10 y 19 años y el 3% son menores de 1 año. En los adultos, entre 20 y 39 años el 55%, entre 40 y 49 años el 36% y el 9% en más de 60 años.

Lo que demuestra que es una enfermedad más frecuente en la primera década de la vida y conforme avanza la edad disminuye su frecuencia.

En cuanto al sexo, predomina en el sexo masculino, en los niños corresponde al 55% y en los adultos al 62%.

Los síntomas como fiebre, la cual es inducida a menudo por citokinas pirogénicas liberadas de las células leucémicas, incluyendo IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (FNT), anemia, fatiga, sangrado, dolor óseo, se presentan en porcentajes similares.

La linfadenopatía en los niños ocurre el 70%, y en los adultos en el 49%. Del 70% de niños que presentan linfadenopatías, solo el 15% tienen ganglios de más de 3cm. La hepatomegalia está presente en el 66% de los niños y en el 37% de los adultos. La esplenomegalia está presente en el 59% de niños y en el 34% en adultos.

Masa mediastinal, es posible encontrarla en el 8% de niños, y en el 15% de adultos, una masa mediastinal anterior (Bulky), puede comprimir los grandes vasos y tráquea, pueden llevar al síndrome de vena cava superior, presentando estos pacientes tos, disnea, ortopnea, disfagia y cianosis, edema facial, incremento de la presión intracraneal y estridor.

Compromiso del SNC, es posible encontrarla en el 3% en niños y en el 8% de adultos. Leucemia testicular, se halla en el 1% en niños y 0.3% en adultos, ocurre generalmente en pacientes con LLA-T, con hiperleucocitosis (10).

Incidencia en relación con la edad en la Leucemia Linfática Aguda

Tabla n° 1

Edad	Niños	Adultos
< 1 año	3%	Neg
1 a 9 años	77%	Neg
10 a 19 años	20%	Neg
20 a 39 años	Neg	55%
40 a 59 años	Neg	36%
60 años	Nega	9%

Síntomas de la Leucemia Linfática Aguda

Síntomas	Niños	Adultos
Fiebre	57%	33 %
Fatiga	50%	56 %
Sangrado	43%	33 %
Dolor óseo	25 %	25 %
Linfadenopatía	70%	51%
Hepatomegalia	66%	35 %
Esplenomegalia	59 %	44 %
Masa mediastinal	8 %	15 %
Compromiso SNC	3 %	8 %
Leucemia testicular	1 %	0.3 %

Tablan° 2. Tomado de: *Williams Hematology, 2001.*

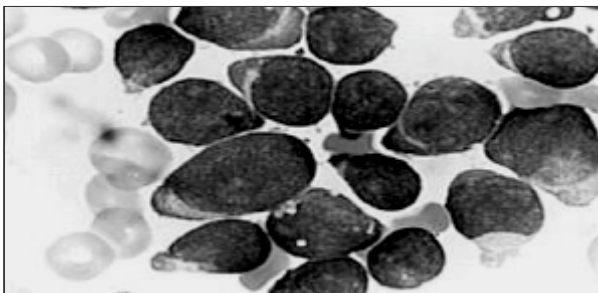
Características de laboratorio

La anemia es el rasgo característico más importante, pues se encuentra en el 100% de casos con variantes en cuanto al nivel de hemoglobina, con cifras que van desde menos de 8gr a 10 gr de hemoglobina, en los niños la anemia suele ser más acentuada que en los adultos.

Las plaquetas, en la mayoría de los niños los recuentos son menores de 50,000 xmm³, pero hay un 32% que tienen recuentos superiores a 100,000 xmm³, siendo la trombocitopenia ligeramente más prominente en los niños que los adultos. Los leucocitos, en el 50% de los niños, tienen menos de 10,000 xmm³, solamente un 10% presentan cifras superiores a los 100,000 xmm³, estos valores son similares para los adultos.

Linfoblastos, en sangre periférica se encuentran en el 84% en los niños y en el 92% de los adultos, lo que genera una neutropenia severa.

Coagulopatía ligera puede ocurrir en 3% a 5% de los pacientes. El ácido úrico se encuentra elevado. En el líquido céfalo raquídeo se encuentran blastos entre 3% a 8% de pacientes, la cromatina es fina y gruesamente agrupada en algunos casos los linfoblastos son grandes, con un nucléolo prominente, dando en la MO un panorama de proliferación tumoral sin diferenciación, que caracteriza a las leucemias agudas.



La médula ósea de la Leucemia Linfoblástica, demuestra invasión por linfoblastos, con tendencia a ser pequeños, pudiendo tener el mismo tamaño del linfocito o el doble del mismo, con escaso citoplasma, ligeramente azulado, núcleo redondo, ligeramente indentado.

Características Inmunológicas

Precursor B	CD19+, CD22+, CD79a+, Clg+/-, Slgu-, HLA-DR+
Pre-Pre-B	CD10-
Pre-B temprana	CD10+
Pre-B	CD10+/-, clg+
Células –B	CD19+, CD22+, CD79a+, SlgG+
Linaje T	CD7+, cCD3+
Pre-T Células T	CD2+, CD1+/-, CD4+/- CD8 +/-, HLA-DR-, TdT+/-

Tabla n° 3

Factores de riesgo de la leucemia linfática aguda

Aproximadamente el 60% de adultos y el 70% de niños pueden ser sub clasificados en grupos terapéuticos, por el número de cromosomas, reacomodo cromosomal y cambios genéticos moleculares.

En forma general la evolución clínica puede estar asociada a la variedad de tipo celular, a la sensibilidad a la droga o resistencia a la misma y anomalías específicas y a la fusión TEL-AMLI, las células que expresan esta fusión son altamente sensibles a la asparinas. Es la más común y una de las más tratables en cánceres de niños (11).

Factores pronósticos en la niñez de la Leucemia Linfática Aguda

Sub Tipo de leucemia	Factores pronósticos favorables	Factores pronósticos desfavorables
Precursores de Células B	Hyperdiploidía > 50 cromosomas Trisomias 4,10 y 17	Pobre respuesta temprana Presencia de cromosoma Ph En infantes leucocitos > 50,000 Edad más de 1º años al diagnóstico
Células T	Sobre expresión de HOX1/ t (11-18) con Fusión MLL-ENL	Pobre respuesta temprana Baja intensidad de quimioterapia

Hematology.2005. DeAngelo DJ.

Factores adversos en pacientes adultos con LLA

- Edad > 60 años
- Recuentos leucocitarios encima de 30,000xmm3
- Citogenética t(9,22), t(4,11)
- Retardo para la remisión completa >4 a 6 semanas
- Inmunotipo B madura y precursor B

Otros factores adversos

Niños con síndrome de Down tienen un riesgo incrementado de 10 a 30 veces, para contraer LLA. En el síndrome de Down, la LLA tiene su origen con mayor frecuencia en los precursores B y no poseen anomalías genéticas adversas. Otras enfermedades como la ataxia-telangiectasia y el síndrome de Bloom (fotosensibilidad, eritema telangiectásico en mariposa en la piel de la cara, con numerosos defectos de pigmentación en la piel etc), también poseen una mayor sensibilidad para esta enfermedad.

Los mellizos y los gemelos tienen de 2 a 4 veces mayor tendencia a desarrollarla, cuando uno de ellos la tiene, comparado con los niños no relacionados durante la primera década de la vida. Los gemelos idénticos, cuando uno de ellos tiene LLA, el otro tiene hasta el 29% de posibilidades de desarrollarla. Cuando la LLA, ocurre en un gemelo idéntico y esta se desarrolla antes del año de edad, el otro invariablemente desarrolla leucemia.

En cuanto se refiere al número de cromosomas hay dos grupos a) hiperdiploidía pacientes con más de 50 cromosomas b) hipodiploidía con menos de 45 cromosomas, el número de cromosomas tiene relevancia clínica.

La hiperdiploidía ocurre en el 25% de los niños y en el 5% de los adultos, confiriéndoles esta característica, tal como se mencionó anteriormente un pronóstico favorable, reflejado por el incremento acumulativo celular del metotrexato y sus poliglutamatos, con un incremento de la sensibilidad para los antimetabolitos terapéuticos y una marcada propensión de estas células para la apoptosis (12). Por contraste la hipodiploidía es asociada con un pobre pronóstico.

Más a menudo, en casos de precursores B de la LLA, el reacomodo crea fusión de genes con transformación de sus propiedades iniciales, las mayores traslocaciones en la LLA afectan proteínas que tienen funciones críticas en la proliferación, diferenciación o supervivencia celular (13).

También se han considerado factores clínicos, como los pacientes con precursores B, comprendidos en las edades de 1 a 9 años y baja leucocitosis $< 30,000 \text{ xmm}^3$, les confiere un pronóstico favorable, los pacientes que poseen ambos rasgos son considerados como de riesgo estándar, pero sin presentar alteraciones citogenéticas, fusión TEL/AML-1 o trisomías, edad < 30 años y remisión completa (RC) < 4 a 6 semanas (14).

La LLA-T es considerada como de alto riesgo o muy alto riesgo, dependiendo de que los pacientes respondan a la terapia de inducción > 4 a 6 semanas, la edad > 60 años y el recuento leucocitario, de precursores B, encima de 100,000 leucocitos, al momento del diagnóstico, al igual que cambios citogenéticos $t(9;22)$, $t(14;11)$, trisomía 8, es una indicación para una intensiva quimioterapia, además sobre el SNC.

Se considera también un riesgo intermedio, cuando los valores están entre los de alto riesgo y los de bajo riesgo.

La disponibilidad de mesilato de imatinib y otros inhibidores de la tirosina-quinasa y pequeñas moléculas que afectan el bcr/abl han cambiado el pronóstico de estos pacientes (15).

Los pacientes de sexo masculino generalmente han sido asociados con un pobre pronóstico sin embargo, este concepto ha sido abolido por estudios clínicos que obtienen una supervivencia a los 5 años del 80%, en estos pacientes (16).

También a los pacientes de raza negra, que se le asignaban un pobre pronóstico, en relación con los pacientes blancos, se ha demostrado que cuando hay igual acceso a tratamientos

efectivos, los pacientes de raza negra pueden tener grados de cura tan altos como los pacientes blancos (17).

Como se puede apreciar en la tabla n°4, la frecuencia de células Pre-B es mayor en niños la que les confiere un 80% de sobrevida a los 5 años. Las células B maduras son ligeramente mayores en los adultos, lo que les permite una mayor sobrevida que las Pre-B, pero también muestran una sobrevida ligeramente menor que en los niños. Las células-T son más frecuentes en los adultos, con un porcentaje menor de sobrevida que los niños, pero con una diferencia también pequeña, lo que demuestra que el linaje de células-T, es malo para ambos grupos etarios.

Como se puede apreciar en los cuadros que siguen tanto el inmunofenotipo, la citogenética y la edad juegan un papel muy importante de la determinación de la sobrevida en el porcentaje a los 5 años.

Con el avance de la tecnología, en enfoques basados en matrices y la secuencia del nuevo estudio del genoma, se van encontrando nuevos cambios genéticos que traerán un mejor pronóstico para estos pacientes.

Esta es una forma de cáncer más frecuente en niños y poco frecuente en adolescente y adultos, habiéndose logrado una tasa de supervivencia global del 85%.

Así la distribución en los subgrupos citogenéticos que se presentan durante la infancia son el BCP-ALA, hiperdiploidia (51 a 65 cromosomas) y la t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1 observado exclusivamente en niños pequeños, son subgrupos de riesgo favorable (18).

Anomalías asociadas con alto riesgo de recaída son: el cromosoma Ph, translocación t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1, reordenamiento MLL gen 11q23 y hipodiploidia de menos de 44 cromosomas y baja hipodiploidia de (30-39) cromosomas (19).

Tratamiento

Indudables progresos se han realizado en el manejo de los pacientes con LLA, con conocimiento de los factores de riesgo, la quimioterapia, trasplante de células y medidas de soporte.

El óptimo manejo de los pacientes con LLA requiere de una correcta atención a varios factores como medidas de soporte, incluyendo; tratamiento inmediato, prevención de las complicaciones metabólicas e infecciosas, como también un uso racional, de los componentes de la sangre, de los catéteres, control del dolor y control de náuseas y vómitos.

La primera fase es la de inducción de la remisión o de consolidación por 5 semanas para lograr la remisión completa, que varía para niños entre 97 a 99% y para los adultos entre 70% y 90%. Las drogas usadas pueden ser regímenes que incluyan prednisona, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, vincristina, Ara-C (citosina arabinosido), metotrexato intratecal, daunorubicin, vincristina, prednisona y L-asparaginasa, en diversas combinaciones.

En el caso de Leucemia Linfática Aguda con la presencia de Ph positivo, en tales casos el uso del Imatinib actúa como un inhibidor del ABL.

La segunda fase consiste en el mantenimiento de la RC por 8 semanas, usándose 6-mercaptopurina y metotrexato.

Seguido por reinducción por 4 semanas, usándose dexametasona, vincristina, L-asparginasa, y luego por tres semanas reconsolidación, usando vincristina, ciclofosfamida, 6-tioguanina, ara-C y metotrexato intratecal.

Finalmente mantenimiento por 12 semanas, usando vincristina, prednisona, 6-mercaptopurina, metotrexato y metotrexato intratecal.

La terapia debe continuarse excluyendo a los niños con células maduras B, los que comprenden el 5%, siendo importante su diagnóstico porque estos pacientes se benefician con periodos más cortos de terapia intensiva.

Cuando se usa periodos más cortos de terapia, el índice de recaídas es mayor, que cuando la terapia se continúa por tres años.

El régimen intensivo de quimioterapia en LLA de niños tiene un alto grado de mejoría, la mayoría de niños con precursores B son capaces de tener una remisión completa durante la inducción alcanzando el 98% y a los 5 años el grado de sobrevida es aproximadamente 80%, pero en los adultos el grado de remisión completa es de 80%, pero la sobrevida a los 5 años es de solo 30% a 40% (20).

Todos los pacientes requieren de la terapia para sistema nervioso central, porque los pacientes que están en aparente remisión completa (RC) pueden tener enfermedad mínima residual, cuya explicación podría ser desarrollo de resistencia a la quimioterapia, localización en los llamados "santuarios", como el SNC, y testículos, además de un estado quiescente del ciclo celular G₀, estado en el cual son menos vulnerables a la quimioterapia, por eso para prevenir la recaída se debe usar quimioterapia intratecal o radioterapia, pero esta última, puede causar trastornos neurocognitivos, endocrinopatías y cáncer, en aquellos pacientes que recibieron irradiación craneal, pues el 20% de ellos tuvieron riesgo de segunda neoplasia .

Inicialmente los recuentos leucocitarios altos era un marcador sólido de mal pronóstico en relación con la edad, pero cuando se estratifica la edad, pierde su valor, los protocolos pediátricos suelen ser muy exitosos en relación con los adultos para la LLA.

Es importante señalar; que aquí solo se hace una reseña sobre el tratamiento, porque como se ha mencionado anteriormente, los avances que se realizan en el campo de las leucemias agudas, cada día existen nuevos hallazgos (21).

Los resultados de sobrevida en LLA: en niños (1-18 años) y adultos (<18 años), relacionadas con sus características inmunológicas.

	Frecuencia %	Frecuencia	Libre de enfermedad	Libre de enfermedad
	Niños	Adultos	Niños	adultos
Células Pre-B	80-85	75-80	80	30 - 40
Células Maduras B	2	3-5	45 - 65	45 - 65
Células T	15	20 - 25	65 - 75	40 - 60

Hematology p 124.

Bibliografía

1. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics.: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2001
2. Rabbits TH: Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994; 372: 143
3. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-1548
4. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia In: Williams Hematology. 6ª ed. Beutler E, Coller BS, Lichyman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Mc Graw-Hill. 2001:1141-11942.
5. Cancer Statistics Review. 1973-1995: National Cancer Institut 1983.
6. Vallejos CS. Leucemia aguda. Estudio de 950 casos admitidos en el INEN Tesis Doctor UPC. 1987.
7. Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: New insights *Hematology* 2013; 118-125.
8. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-1548
9. Ferrando AA, Look AT. Gene expression profiling in T-cell acute lymphoblastic leukemia *Semin Hematol* 2003; 40: 274-280.
10. Ito C, Kumagai M, Manabe A, et al. Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 a 65 cromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis *Blood* 1999; 93: 315-319.
11. Elizabeth A, and Teena Bhatia. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia *Hematology* 2012; N°1:129-136.
12. Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997; 278: 1059-1062.
13. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia-current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597-607
14. Ottermann OG, and Wassman B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia *Hematology* 2005:118-122.
15. Silverman LB, Geiber RD, Dalton VK, et al.,. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia results of Dana Faber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97: 1211-1218
16. Radich JP. Philadelphia chromosome positive in acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol NortAm* 2001;15: 21-36.
17. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Prognostic effect of chromosomal Abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia result from the UK. Medical research council ALL. *Lancet Oncol* 2010; 11(5):429-438.
18. Rand V, Parker H, Rolssell et al. Genomic characterization implicates IAMP21 as likely primary genetic event in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia *Blood* 2011;117(25):6848-6855.
19. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and Young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005:123-130

20. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 640-649.

21. Turbergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RTO, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features; A Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:527,

Linfomas de células B maduras

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico a pequeños linfocitos

Introducción

Años atrás, resultaba un verdadero problema diferenciar entre leucemia y linfoma, sobre todo cuando el linfoma alcanzaba la circulación periférica, actualmente la nueva clasificación de WHO.OMS ha resuelto el problema con la nueva clasificación, por eso en esta parte del texto nos referiremos a una porción de linfomas y antes los teníamos separados, como era el caso de la leucemia linfática crónica.

La LLC permanece como una enfermedad enigmática, a pesar que la primera publicación clínica fue hace ciento cincuenta años, su etiología es desconocida y permanece incurable. La LLC es la forma más común de las leucemias crónicas del adulto, en el hemisferio occidental, constituyen el 90% de todas las leucemias crónicas, tanto la LLC-B y LLC-T, son incurables y de las cuales la LLC-B, representan el 95 % y la LLC-T solo el 5% de ellas.

De acuerdo a la nueva clasificación de los linfomas se incluye como tal a la Leucemia Linfática Crónica, que corresponde a una neoplasia de linfocitos medulares o post tímicos, en la mayoría de los casos son CD4+/CD8- (1).

La mayoría de los pacientes se encuentran encima de los 50 años con una media de 65 años y con relación masculino/femenino 2/1. Es extremadamente rara en personas de menos de 30 años y continúa creciendo exponencialmente con la edad.

En contraste con la LLC-B, la LLC-T es una enfermedad agresiva y rápidamente progresiva. La LLC-T, es relativamente común, entre pacientes con Ataxia-telangiectásica, que es una enfermedad autosómica recesiva, con predisposición a las malignidades (2).

En la LLC-T y Leucemia Pro Linfocítica, a pesar de representar una minoría dentro de la Leucemia Linfática Crónica, son relativamente común en los pacientes con Ataxia-Telangiectasia, como resultado de la activación de los genes TCL-1 y TCL-1b y mutación del gen ATM, que han sido demostrados en casos esporádicos de LLC-T y Leucemia prolinfocítica (LPL-T), indicando que ambos genes deben jugar un rol importante en la leucemia linfocítica (3).

En la LLC-T se ha encontrado un reacomodo de t(11;14)(q13;q32) involucrando el locus de la Ig del cromosoma 14 como característica de las Neoplasias B, tales como los linfomas de las células del manto y el linfoma folicular. Estas translocaciones se muestran como resultado de una sobre expresión del proto-oncogen celular que promueve la división (BCL1/CYCLIN D/ at 18q (4).

Se han encontrado indicadores de pronóstico, pero surgen preguntas como 1) ¿Cuál es el rol de los receptores B (BCR) en la patogénesis de la LLC?

El receptor BCR es un complejo multimérico formado por la unión en la superficie de una inmunoglobulina (SIg) homodímero y la unión no covalente a un heterodímero Igα/Igβ

(CD79^a/CD79b). Ambas moléculas juegan un rol en la expresión del receptor y señal de trasducción a través de su inmunoreceptor tirosina.

2) ¿La LLC es una sola enfermedad?

El perfil de mutación de los genes Ig, ha demostrado estar asociados con pronósticos de enfermedad diferentes, lo que sugiere que la LLC correspondería a dos enfermedades, que muestran partes de características y fenotípicas distintas

3) ¿Es una enfermedad acumulativa?

La acumulación de células maduras B escapan a la programación de la muerte celular.

4) ¿Cuál es la contraparte normal de la LLC-B?

Se ha propuesto, que la contraparte normal de las células leucémicas, pueden ser las células foliculares de la zona del manto, las cuales normalmente expresan CD5, CD23 y son negativas para CD38, en contraste con las células centro germinales B, que expresan Cd38

5) ¿Los estadios Rai y Binet resultan obsoletos?

Origen y naturaleza de la LLC

La LLC-B es caracterizada por la inmensa acumulación de pequeños linfocitos, células B de larga vida, que típicamente expresan en la superficie, niveles casi imperceptibles de inmunoglobulina IgG y molécula CD5 presente.

En base a la expresión de CD5, las células B-1 pueden ser divididas en dos poblaciones: B1-A y B1-B, las B1-B son células CD5 +, y constituyen la mayoría de las células de los animales normales, tienen el mismo fenotipo y función característica de las B1-A, pero no expresan niveles detectables de Cd5.

Las dos poblaciones "hermanas" son también diferentes, ellas derivan de distintos progenitores y tienen habilidad, para persistir en la adultez, ambas poblaciones de células B-1 aparecen en forma temprana en la ontogenia.

Los progenitores B-1A son abundantes en el omentum fetal (pliegue de peritoneo), hígado, pero disminuyen con la edad y son muy raras en la MO del adulto, en contraste los progenitores B-1B son activos en los tejidos fetales, persisten en la adultez y están presentes en la MO.

En el hombre, CD5+ B, predominan en el feto y neonato, representando la mayoría en la circulación fetal y disminuyen a 60% u 80% en el cordón umbilical.

En la sangre del adulto se encuentran entre 5% y 30%, en el bazo en el 10% y menos del 30% en los ganglios linfáticos.

Anormalidades cromosómicas de la LLC-T

Como se ha señalado la Leucemia Linfocítica Crónica es la forma más común de las leucemias crónicas en el adulto. Como es el caso, para otras translocaciones que involucran genes receptores antigénicos, éste reacomodo sitúa al protooncogen celular bajo el control de tejido específico mejorando su activación. El gen TCL-1 fue identificado mostrando una sobre expresión en los tumores a células T.

Leucemias Linfocíticas Crónicas a células T representan el 5%, es una neoplasia post tímica cortical, medular y de sangre periférica, en la mayoría de los casos CD4 +/CD8-y la LLC de células B, es medular, bazo y sangre periférica. El gen TCL-1, en la mayoría de casos lleva a translocación o inversión del cromosoma 14 y un segundo gen el TCL-b, en forma similar al

primero, El gen TCL-1, en la mayoría de casos lleva a translocación o inversión del cromosoma 14 y un segundo gen el TCL-b, en forma similar al primero (5).

El Grupo de estudio alemán de la LLC ha mostrado que las anomalías cromosómicas adquiridas involucran a los cromosomas 11, 12, 13 y 17 y son comunes para la LLC (6).

Como es el caso, para otras translocaciones que involucran genes receptores antigénicos, éste reacomodo sitúa al protooncogen celular bajo el control de tejido específico mejorando su activación. El gen TCL-1 fue identificado mostrando una sobre expresión en los tumores a células T.

La mayoría de las translocaciones o inversiones del cromosoma 14 que yuxtapone la región del 14q32.1 al TCR- α /d locus al 14q11 (7).

Entre pacientes con LLC recientemente diagnosticado 8 a 10% tienen historia familiar de LLC (8).

Los estudios realizados en aquellos casos familiares, los resultados fueron estadísticamente significativos y ha sido identificado el cromosoma 2q21.2 asociado con la herencia de la LLC (9).

En cuanto a la relación familiar de la LLC la historia familiar de LLC u otras enfermedades linfoproliferativas, son uno de los más fuertes riesgos para el desarrollo de LLC (10).

La ataxia-telangiectásica es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada entre otros síntomas por una predisposición hacia la malignidad, sin embargo, la LLC-T que es menos común dentro de las LLC (5%), en el caso de la ataxia telangiectásica, es común la LLC-T. El gen de la ataxia-telangiectásica muta a ATM y es mapeado en 11q22-23, esta proteína ATM muestra homología al dominio catalítico de la quinasa PI-3 y de la proteína involucrada, en el control de la progresión del ciclo celular, del telómero largo y responde al daño del DNA.

Curso Clínico, Factores Pronósticos

Algunos pacientes con LLC no presentan o tienen síntomas o signos mínimos durante el curso de su enfermedad y su promedio de sobrevida puede ser similar al control. Otros pacientes experimentan un rápido deterioro de su salud aumentando su anemia, el recuento de los linfocitos, organomegalia y experimentan síntomas desde el inicio y requieren terapia, los estados tempranos de la enfermedad no han mostrado que el inicio de la terapia mejore la prolongación de la sobrevida.

Desde que más del 80% de pacientes son diagnosticados en los estadios tempranos, es necesario definir los marcadores que ayuden a encontrar la opción terapéutica, con la finalidad de poder evaluar riesgos versus beneficios.

Uno de los más importantes factores pronósticos de identificación moleculares genéticos que definen la patogenia y el pronóstico de la LLC, es la mutación VH, que separa dos subgrupos de LLC.

La LLC con gen VH no mutado muestra un curso desfavorable con rápida progresión de la enfermedad y los casos con mutación de VH muestran una lenta progresión de la enfermedad y una larga sobrevida.

Originalmente se ha mostrado una correlación entre mutación VH y expresión de CD38. También el marcador ZAP-70 aparece fuertemente correlacionado con la mutación VH.

Sin embargo, tanto el CD38 y ZAP-70, subsecuentes estudios han mostrado resultados controversiales. (11) (12) (13). Además hay factores personales de relevancia que pueden ser añadidos como son la edad, parámetros de laboratorio como la cuenta de linfocitos, el nivel de LDH, marcadores como el CD23, B2 microglobulina, tirosinoquinasa, marcadores genéticos del tumor, anormalidades de genes p53 y ATM.

En lo que se refiere a la estratificación por los estadios de Rai y Binet, para estimar el pronóstico se continúan empleando así:

Rai 0- Binet A (tempranos) viven > 10 años

Rai I/II- Binet B (Intermedio) 5 a 7 años

Rai III/IV- Binet C (Avanzado) 1 a 3 años.

Es decir existe una correlación entre ambos sistemas de estadiaje, sin embargo, hay heterogeneidad en el curso de la enfermedad en pacientes dentro del mismo estadio (14) (15).

La mayor edad confiere peor pronóstico. La MO con patrón no difuso mejor pronóstico que el patrón difuso.

La morfología constituida por pequeños linfocitos, prolinfocitos, presencia de células cribadas y/o presencia de células linfoplasmáticas, se asocian con peor pronóstico. Al igual que estos pacientes, tienen riesgo incrementado para el desarrollo de infecciones, sin recibir terapia (16).

Además parece que el ratio CD4/CD8 y la proporción de células NK son rasgos de enfermedad avanzada.

Desde que mutaciones somáticas de los genes VH, que son observados en casi la mitad de casos de LLC, se puede separar en dos grupos diferentes con mutación de VH y sin mutación (17).

Aspectos Epidemiológicos

La leucemia linfática crónica es la más prevalente en el Oeste, es rara antes de la cuarta década y su incidencia crece exponencialmente con el incremento de la edad.

Aunque los pacientes jóvenes, representan 1/3 de los pacientes referidos a centros especializados. En una revisión de 3744 pacientes con LLC referidos al MD. Anderson Cancer Center entre 1970 y 2009, el 37% fueron pacientes de 55 años o más jóvenes (18).

Serios estudios retrospectivos, han puesto de manifiesto que las características clínicas de los pacientes jóvenes con LLC difieren en los rasgos clínicos en la presentación y en los tradicionales factores de pronóstico: factores de presentación tales como el estadio, histología de la MO y terapia entre jóvenes y mayores.

Dentro de los aspectos correspondientes de evidencia entre exposición ocupacional y LLC, hay poca certeza. Así también, hay poca certidumbre que la exposición al benceno esté ligada ha este problema. Pero detalladas investigaciones en relación con exposiciones a solventes de los trabajadores de la industria del caucho, si presentan riesgo incrementado, también en trabajadores del campo expuestos al DDT (19)(20)

En cuanto a la relación familiar de la LLC la historia familiar de LLC u otras enfermedades linfoproliferativas, son uno de los más fuertes riesgos para el desarrollo de LLC (10).

- Genética de la LLC

Cerca del 80% de casos de LLC tienen anomalías cariotípicas cuando son examinados por el análisis FISH. Han sido reportadas las alteraciones de los siguientes cromosomas de la LLC:

Cromosoma 6, en el 6%.

Cromosoma 11, delección en el 20% a 32%

Cromosoma 12q, trisomía (LLC-B) de 8% al 62%.

Cromosoma 13q, delección es la segunda más común en el 50%

Cromosoma 17p, en el 10%

Reacomodo del gen, de la inmunoglobulina, 45% no tienen mutación y tienen mutación el 55% del gen VH.

Telómeros, telomerasa y LLC

En 1914, Bobery postuló que la inestabilidad de cromosoma puede ser el origen del cáncer porque cuando el mantenimiento del telómero es alterado, las células que escapan a la senescencia muestran anomalías cromosómicas en ausencia de la telomerasa, se incrementan los grados de mutación del cromosoma resultando en mutaciones y ciclos repetitivos de puentes de reacomodo de ruptura y fusión.

Los telómeros están presentes al final del cromosoma eucariótico y su función es prevenir la inestabilidad del cromosoma y la degradación del DNA.

Varios estudios han mostrado, el acortamiento del telómero y de la disminución de la actividad de la telomerasa en la LLC (21).

Segundas malignidades

Como la LLC es un cáncer del sistema inmune, la disfunción del mismo hace posible un rol en la carcinogénesis, entonces un segundo cáncer puede ser particularmente importante en la historia natural de la LLC.

El segundo cáncer puede ser particularmente importante en aquellos pacientes con LLC indolente, o en los estadios tempranos de la enfermedad, cuya sobrevida podría ser de otra manera similar a aquellos sin LLC. Claro que también es de interés pensar si la terapia para la LLC puede jugar algún rol en el desarrollo de segundo cáncer (22).

Fenotipos de superficie

Las células tumorales expresan en la superficie débil o ligera, IgM o IgM y IgD, CD5, CD19, CD20 débil, CD22 débil, CD79a, CD23, CD43, CD11c (débil) y son CD10-, y Ciclina D1-, y CD79b y FMC7, son como regla negativos (23). En el caso de la LLC-T existe una elevación de las células T de dos a cuatro veces lo normal.

La LLC representa el ejemplo de una enfermedad maligna que es causada primariamente por un defecto de programación de la muerte celular, más que por la desregulación del ciclo celular.

El defecto de apoptosis lleva a un incremento progresivo de las células linfáticas con acumulación en los tejidos de los linfocitos circulantes B, que corresponden a la mayoría de los pacientes que son los que están en fase celular “Go/G1”, y son los que se acumulan; no porque ellos se dividen más rápidamente que los normales, sino que ellos viven más de lo normal.

Los linfocitos de la LLC-B son caracterizados por la expresión de inmunoglobulina de superficie IgG débil, CD5 positivo, CD 23 positivo, CD79b/CD22 debilmente positivos y FMC7 negativo (24).

Sistema de estadiaje

El sistema de Rai considera tres grupos:

Estadio O: asociado a buen pronóstico, se caracteriza por la presencia en sangre periférica y MO de solo linfocitos y ausencia de anemia y/o trombocitopenia.

Estadios I y II, son asociados con pronóstico intermedio y son definidos por hiperlinfocitosis y cualquiera de dos de los siguientes; agrandamiento de los ganglios y/o hepato o esplenomegalia o ambos y ausencia de anemia y/o trombocitopenia.

Los estadios III y IV: asociados a mal pronóstico estando caracterizados por linfocitosis, anemia y/o trombocitopenia, pudiendo no estar afectados los ganglios, bazo o hígado (14).

Hay una segunda clasificación que es la de Binet (15) que incluye también a tres grupos:

A) De buen pronóstico o caracterizado por el compromiso de menos de tres áreas linfáticas (las áreas incluyen; cervicales, axilares, unilaterales o bilaterales y bazo e hígado) pero no anemia y/o trombocitopenia, sobrevida > 10 años.

B) Al menos tres áreas involucradas y no anemia o trombocitopenia, sobrevida 5 años.

C) Anemia y/o trombocitopenia (independientemente de las áreas involucradas) sobrevida 2 años.

En la LLC 1/3 de pacientes no requiere tratamiento y son los de larga vida, otro 1/3, con fase inicial indolente que es seguida por enfermedad progresiva, el restante tercio de pacientes presentan una enfermedad agresiva desde el inicio y necesitan tratamiento inmediato.

Los sistemas de estadiajes de Rai y Binet dividen a los pacientes en tres grupos diagnósticos, de buen pronóstico, intermedio y malo.

Los de bajo riesgo (estado A Rai y O Binet) tienen una edad media de 64 años al momento del diagnóstico, con una esperanza de sobrevida de más de 10 años, lo cual está en relación con las expectativas de vida de la población normal. Sin embargo, el 25% de estos casos indolentes fallecen con causas relacionadas con la LLC, 40% progresan a estados avanzados y el 50% ultimadamente requiere tratamiento. Lo que demostraría que el estadiaje de Binet y Rai son exactos para predecir el pronóstico, además los niveles de Beta-2-microglobulina, timidina, kinasa, C23 y también CD8, puede ayudar a predecir la actividad de la enfermedad. El Workshop Internacional para LLC recomendó la adopción de el sistema de estadiaje *integrando entre Rai y Binet* (25).

Células de

Inmunofluorescencia

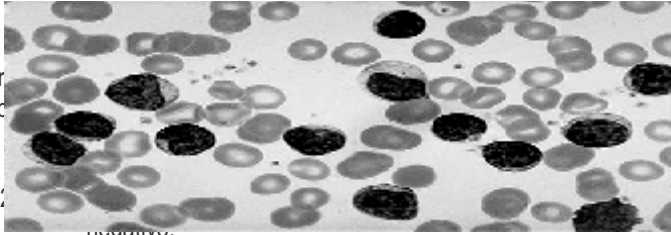
Inmunoglobulina

CD5:

CD23:

CD79b/CD19:

FMC7:



negativo.

Tratamiento de la LLC

En la LLC, 1/3 de pacientes no requiere tratamiento y son los de larga vida, otro 1/3, con fase inicial indolente que es seguida por enfermedad progresiva, el restante tercio de pacientes presentan una enfermedad agresiva desde el inicio y necesitan tratamiento inmediato.

El inicio de la terapia temprana para los estadios tempranos no ha mostrado que prolongue la supervivencia.

Los tratamientos terapéuticos tradicionales fueron usados como paliativos, para los estados avanzados o sintomáticos, pero más recientemente se ha desarrollado tratamientos altamente efectivos y potencialmente curativos con anticuerpos y trasplante de autólogos de células madre (stem-cell).

Drogas como el Clorambucil, induce remisión en el 60 a 70%, remisión parcial pero drogas como ciclofosfamida, doxorubicin, prednisona no muestran cambios en la supervivencia (26).

Mientras que el 56% de pacientes sin delección p53, entran en remisión después del tratamiento con análogos de purina, ninguno de los pacientes con delección p53 muestran una respuesta. Similarmente, el anticuerpo monoclonal CD20 rituximab no muestra eficacia en pacientes con LLC con delección p53 (27).

Las otras drogas son análogos de las purinas, como fludarabina y cladribine que son marcadores que inhibe el DNA polimerasa y ribonucleotido reductasa promoviendo la apoptosis (28).

También se usa agentes como anticuerpos como el Rituximab anti CD20 y Alemtuzumab anti CD 52.

Sin embargo, el trasplante de células madre autólogas o alogénicas debe ser considerado teniendo en cuenta riesgos y beneficios, porque si bien es cierto este tipo de tratamiento puede conferir beneficios terapéuticos, también es asociado con toxicidad y costo.

Aunque la media de la edad en la presentación de la LLC es 65 años, el 40% son menores de 60 y 12% menores de 50 años (29).

Pero datos de trasplante han demostrado seguridad y mejora de la remisión después del trasplante con largos períodos de sobrevida.

No es claro si es necesario dar terapia temprana a LLC-indolente, esta forma de enfermedad incluyen pacientes con una edad media de 64 años y con una sobrevida mayor de 10 años.

Puede emplearse clorambucil, diario o intermitente, solo o en combinación con corticoides. En los casos avanzados se ha propuesto regímenes de clorambucil asociado con corticoides como el tratamiento clásico o regímenes de politerapia.

El curso clínico es indolente, pero considerada como una enfermedad no curable a pesar de su evolución, pero con las nuevas drogas de terapia por anticuerpos monoclonales como el Rituximab (Cd20), favoreciendo la apoptosis y el Alemtuzumab (CD52), son de ayuda en los pacientes refractarios al CD20, y tienen uso en las enfermedades linfoproliferativas. La LLC es una enfermedad heterogénea, algunos pacientes tienen larga vida y nunca requieren tratamiento, mientras otros, en los cuales la enfermedad toma un curso agresivo, requieren de un tratamiento intensivo incluyendo TMO.

El rituximab es específico para el CD20, y su mecanismo de acción es por la destrucción de las células activada por su unión al CD20, ejerciendo una acción de apoptosis y el alemtuzumab es específico para CD52 limpiando de la sangre y de la MO las localizaciones de las células B (30) (31).

La fludarabina ha sido el más efectivo agente dentro del tratamiento de la LLC pero a pesar de las respuestas, las recaídas eran la constante y aparecía gradualmente la resistencia al tumor. El rituximab es una inmunoglobulina IgG contra el antígeno CD20 presente en las células normales B y también en la mayoría de las células de linfomas no Hodgkin (32).

El alemtuzumab es anticuerpo contra el antígeno CD52: expresado en la mayoría de las células normales y en los linfocitos malignos, monocitos y macrófagos, pero no en las células hematopoyéticas stem-cell, plaquetas o granulocitos.

Con el tratamiento los pacientes tienen una sobrevida de entre 8 a 10 años, al lograr una remisión completa en el 98% de casos y un 47% de estos ellos sobreviven 10 años. Estos pacientes son tratados con clorambucil oral, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona, fludarabina o regímenes que contengan antraciclínicos, también se usa el Rituximab (Mabthera), en recaídas o casos refractarios (33).

El rol del trasplante alogénico de stem-cell no tiene una definición, considerando los riesgos como por ejemplo la edad. Sin embargo, para la mayoría de pacientes con esta enfermedad resulta incurable.

.Leucemia linfática B Prolinfocítica

La leucemia linfática prolinfocítica, originalmente descrita en 1974, es una forma extremadamente rara, corresponde aproximadamente al 1%, de las leucemias linfocíticas. La mayoría de los pacientes están por encima de los 60 años y con una media de 70 años, con

predominio en hombre/mujer 1.6/1. Se asocia con: recuento leucocitario elevado, usualmente encima de los 100,000 xmm³, anemia y trombocitopenia, que se encuentra en el 50% de casos, se puede hallar la presencia del componente-M, en algunos pacientes marcada esplenomegalia y ausencia de linfadenopatías. La mayoría de los pacientes presentan marcada esplenomegalia, sin linfadenopatía periférica, con un rápido crecimiento de los linfocitos, la anemia y la trombocitopenia se encuentra en el 50% de los pacientes (34) (35).

Las células se caracterizan por ser prolinfocitos entre el 55% y 90%, generalmente de doble del tamaño de los linfocitos y las otras células muestran gran tamaño, con núcleos redondos u ovals y un prominente nucleolo central, la cromatina está bien condensada y la relación núcleo/citoplasma es mayor que en los pequeños linfocitos.

El inmunofenotipo expresa: antígenos de superficie IgM +/- IgD, superficie (+/-), como antígenos CD19, CD20; CD22; CD79a y b FMC7, CD5 está presente en 1/3 de casos y CD23 es típicamente ausente.

Se han descrito anormalidades citogenéticas que involucran al 14q32, particularmente con t(11;14)(q13;q32) en el 20% de los casos típicos, estos casos responden pobremente a la terapia y son de corta sobrevida (36)..

El pronóstico es malo porque responde pobremente a la terapias y su sobre vida es corta. (37)

Linfoma Folicular .

Linfoma Folicular corresponde alrededor del mundo aproximadamente en un 22% de los linfomas no-Hodgkin del adulto. Comprende a un 70% de los linfomas de bajo grado, afectando preferentemente a adultos con una media de edad de 59 años y con una incidencia en hombres y mujeres de 1/1.17, este linfoma raramente ocurre en individuos menores de 20 años.

La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad ampliamente diseminada al momento de su diagnóstico, incluyendo ganglios periféricos y compromiso torácico y abdominal y la MO está involucrada en el 40% de los casos.

Solamente un 1/3 de los pacientes se encuentran en estadio I o II, a pesar de su amplia distribución los pacientes usualmente son asintomáticos, pero mostrando crecimiento linfático (38).

Esta neoplasia está compuesta por células centro foliculares clivadas y centroblastos no clivados. La mayoría de casos, tienen tipo predominantemente folicular >75%, folicular y difuso de 25 a 75%, mínimamente folicular <25%.

El linfoma es graduado por la proporción de centroblastos, el grado 1 tiene de 0-5 centroblastos, el grado 2 de 6 a 15 centroblastos y el grado 3 > de 15 células del grado 1.

El inmunofenotipo son usualmente SIg +, IgM, o IgD positivos o negativos, o IgA raramente positivo, y expresan células B asociados a antígenos (CD19, CD20 CD22 y CD 79^a).

El pronóstico puede ser dado por el cuadro histológico, siendo los grados I y II indolentes y no usualmente curables, el grado III es más agresivo requiere de una terapia más agresiva (39).

Solo pocos pacientes con linfoma folicular, que tienen enfermedad localizada son potencialmente curables con radioterapia, con remisión completa en 98% y un estimado de 10 años libres de enfermedad en el 47% (40).

El 25% a 35% de los pacientes con este tumor pueden sufrir transformación a linfoma de grandes células B usualmente difuso, lo que lleva a una rápida progresión de la enfermedad en

Linfoma Nodal Esplénico de la Zona Marginal/ células B

Es un linfoma raro que corresponde al 1.0% de todos los linfomas (42). Es más común en hombres que mujeres, con una edad media al diagnóstico de 72 años. El tumor compromete el bazo y los ganglios hiliares esplénicos, ocasionalmente MO y sangre periférica, los pacientes al inicio presentan esplenomegalia, algunas veces acompañada por trombocitopenias autoinmunes o anemia hemolítica y con presencia variable de linfocitos vellosos. La esplenomegalia raramente acompañada de trombocitopenia inmune o anemia. Hay una leucocitosis moderada, generalmente no excede de 25,000 y presencia variable de linfocitos vellosos, más de la mitad de pacientes, tienen una proteína monoclonal, usualmente de tipo IgM. Este linfoma es considerado como de curso clínico indolente (43).

Linfoma Esplénico de la zona marginal, corresponde al compromiso de linfocitos pequeños que rodean y reemplazan a la pulpa blanca de los centros germinales, borrando los folículos del manto y se mezcla con la zona marginal de grandes células Y se pueden encontrar en la sangre periférica células vellosas, pero las células del linfoma esplénico velloso son más grandes que las de las típicas de Hairy-cell, el núcleo es redondo u ovalado con relativo alto radio núcleo/citoplasma, las células de éste linfoma muestran el citoplasma, más basofílico que las Hairy-cell y característicamente, tienen numerosos vellos cortos de prolongación citoplasmática, concentrados en los polos de la célula.

En el linfoma esplénico velloso la MO es frecuentemente positivo a la presencia de células vellosas, pero demuestra variables hallazgos histológicos, el aspirado muestra > de 30% de linfocitos (44). El curso clínico es indolente responden a la quimioterapia y a la esplenectomía con largas sobrevividas (45). El inmunofenotipo las células tienen marcadores de superficie como IgM y IgD y son CD20+, CD79a+; CD5-, CD10-, CD23-, y CD43-. (46)

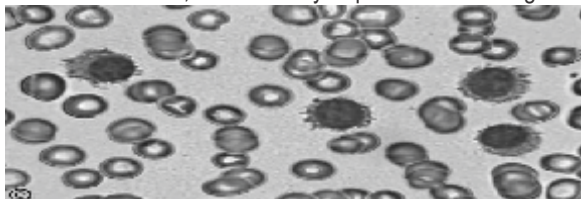
Leucemia Hairy-cell

Es una manifestación rara, que corresponde aproximadamente al 2% de las leucemias. Es mucho más común en hombres, 5/1 ocurre con mayor frecuencia en la edad media, con promedio de 55 años y típicamente presentan esplenomegalia con leucopenia (47).

Las características células de Leucemia Hairy cell son encontradas en MO y bazo, circulan pocas células típicas en sangre periférica, puede ocurrir infiltración de los ganglios e hígado. Las células "hairy-cell" son células linfáticas pequeñas o de tamaño mediano, con núcleo oval o indentado, los nucléolos son típicamente ausentes, el núcleo está colocado excéntricamente, el citoplasma es abundante, azul pálido y con típicas las proyecciones irregulares de citoplasma, la MO en el aspirado puede ser una MO seca.

El inmunofenotipo, las células son ISlg+ (M+/-D,G o A) y expresan antígenos asociados con los genes CD19, CD20, CD22, CD79a, pero no CD79b, son típicamente CD5-, CD10- y CD23- y expresan CD11c fuertemente positivo, CD25 fuertemente positivo, FMC7 y Cd103.

Estos tumores no responden adecuadamente a la quimioterapia convencional para los linfomas pero con interferon-alfa 2b, deoxicoformycin pueden inducir largas remisiones (48).



Típicas células Hairy-cell

Linfoma MALT

El linfoma MALT corresponde a un linfoma de células B de la mucosa de la zona marginal e incluye tres subtipos a) MZL extranodal b) NMZL o MALT esplénico con o sin linfocitos vellosos y c) NMZL con o sin células monocitoides. El MZL corresponde al 5 a 17% de todos los linfomas no Hodgkin. Correspondiéndole al MALT el 50 a 70% de los NMZL.

El linfoma MALT comprende del 6 a 8% de los Linfoma B, y cerca del 50% de los tumores gástricos primarios, pero puede crecer en otras zonas: glándulas salivales, pulmones y tiroides. El MALT gástrico es exclusivamente relacionado a una previa infección por *Helicobacter pylori* (49).

A pesar de ser células de origen común, una posible estimulación antigénica por patógenos microbianos y /o autoantígenos como la tiroiditis de Hashimoto es posible en su etiología, al igual que el *Helicobacter Pylori*, que figura como el más importante.

El linfoma MALT comprende al 7% a 8% de todos los linfomas B y al 50% de los linfomas gástricos primarios, la mayoría de casos ocurre en adultos con una media de 61 años, con un ligero predominio en las mujeres, era conocido anteriormente como enfermedad por cadenas alfa, denominada ahora enfermedad inmuno-proliferativa del intestino delgado (50).

En muchos casos de linfoma MALT hay una historia de proceso inflamatorio crónico, a menudo autoinmune. Por ejemplo asociada *Helicobacter pylori*, vinculada a gastritis crónica, síndrome de Sjogren y Tiroiditis de Hashimoto, presentando ellas un riesgo incrementado (51).

Este linfoma, extranodal infiltra con células monocitoides y pequeños linfocitos alrededor de los folículos reactivos B, la característica de estas células marginales de la zona B presentan un tamaño de pequeño a mediano, con núcleo ligeramente irregular y cromatina finamente dispersa, corresponden a células del centro post germinal de la zona marginal B (52).

La sintomatología dependerá de la localización, pero los pacientes presentan dolor abdominal, dispepsia, vómitos, anemia, tos disnea, etc.

Los sitios de localización tumoral son el estómago como el más frecuente 87%, siguiendo en orden de frecuencia intestino 45%, pulmón 62% como enfermedades localizadas y entre 13% a 38% de enfermedad diseminada, según el órgano comprometido.

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico se encuentran en estadio I y II y aproximadamente el 20% tienen compromiso de la MO (53).

Los pacientes con Linfoma MALT, tienen una evolución favorable dentro de los 5 años con un promedio de 86% a 95%, sin ninguna diferencia generalmente entre tumor localizado y diseminado (54).

La edad media oscila según el órgano comprometido entre 56 y 63 años y la relación masculino/femenino entre 1/1.17.

A pesar de la clasificación antes señalada de estos linfomas, es difícil distinguir uno de otro.

En cuanto al pronóstico del linfoma MALT se ha comunicado que también es influenciado desfavorablemente por los factores pronósticos del linfoma como tumor bulky. Niveles elevados de LDH, B2 microglobulina (55).

Son casos raros los linfomas de tipo Malt, corresponden a 7-8% de los linfomas B y cerca del 50% tienen localización gastrointestinal y el 85% localización gástrica, el mayor número de casos ocurre en la edad adulta con una media de 61 años.

Como se ha señalado anteriormente, la mayoría de los pacientes se presentan al momento del diagnóstico en estadio I o II. Aproximadamente el 20% tienen compromiso de la MO

Este linfoma MALT presenta curso natural indolente y son sensibles a la radioterapia. La distinción entre linfoma MALT y el linfoma esplénico con linfocitos vellosos son difíciles de diferenciar.

Los linfomas MALT asociados con H pilory, pueden ser tratados con terapia antibiótica.

Los pacientes con moderada esplenomegalia y asintomáticos pueden seguir sin tratamiento (56).

Se usa Quimioterapia, basada en agentes alquilantes clorambucil, ciclofosfamida. La mayoría de los pacientes se presentan en estadio I y II, aproximadamente el 20% tienen compromiso de la MO, compromiso multifocal ganglionar es raro 7.5%. Su curso es indolente y se disemina lentamente, siendo el tumor sensitivo a la radioterapia y el tratamiento local, puede ser seguido por prolongados períodos libres de enfermedad.

Linfoma del Manto

Corresponde aproximadamente a 3 a 10% de los linfomas no Hodgkin, siendo más común en hombres que en mujeres 2/1, con una edad media de 63 años, cuando se establece el diagnóstico, de los cuales el 65 % tienen compromiso de la MO y comúnmente los sitios más frecuentemente afectados son el tracto gastrointestinal y el anillo de Waldeyer, el bazo y la MO que pueden ser órganos comprometidos, ocasionalmente, el componente leucémico puede estar presente.

La mayoría de los pacientes se presentan en estadio III o IV, con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, frecuentemente masiva esplenomegalia y compromiso de la MO en > 50%, la presencia de células periféricas ocurre en aproximadamente en el 25% de los casos. Este linfoma presenta destrucción de la arquitectura por proliferación monomorfa linfoide, compuesto por linfocitos pequeños a mediano, linfocitos con marcada irregularidad del contorno nuclear y son reconocidos varios tipos morfológicos.

Las células periféricas constituyen un espectro citológico, incluyendo pequeñas células maduras que recuerdan a las células pequeñas de la LLC, de células irregulares sugerentes de linfoma folicular y de células más grandes que sugieren leucemia pro-linfocítica, la mayoría tienen nucleolos irregulares, algunos pueden ser redondos u ovalados (57).

En cuanto al pronóstico de este linfoma presentan una sobrevida de 3 a 5 años pero la mayoría de los pacientes no pueden ser curados (58).

El inmunofenotipo de este linfoma son células monoclonales con inmunoglobulinas de superficie IgM ± IgD. Ellas son típicamente CD5 +, usualmente CD10 -, bcl-6-. CD23 - o débilmente positivo, FMC-7/ + y usualmente CD43 +. (59)

Los linfomas del Manto tienen un sobrevida de 3 a 5 años, pero un grupo grande no puede ser curado (60)

Linfoma Difuso a grandes células B

El tumor a grandes células B constituye el 30 a 40% de los linfomas no Hodgkin del adulto, su edad media es de la séptima década, con un amplio rango de edades, pero puede ser visto en niños.

Los pacientes pueden presentar enfermedad nodal o extranodal, el 40% inician su enfermedad referida a localizaciones extra nodales, El sitio más común de presentación es el tracto gastrointestinal, estómago o región ileocecal, es rara la presentación con compromiso de MO y sangre periférica, pero cualquiera localización extranodal puede ser el sitio primario, SNC, piel, MO, testículos, etc, (61).

Los pacientes presentan un crecimiento rápido del tumor, a menudo la masa es sintomática y muchos pacientes presentan enfermedad diseminada, pueden presentar crecimiento nodal o extranodal.

En lo que se refiere a la morfología, está constituido por una proliferación difusa de grandes células B con mayor tamaño de los núcleos, reemplazando típicamente la arquitectura normal de ganglio linfático.

El inmunofenotipo expresa varios marcadores Pan-B tales como CD19, CD20, CD22, y CD79a, pero pueden perderse uno o más de estos, y las inmunoglobulinas de superficie pueden ser encontrados como IgM> IgG>, >IgA que pueden ser demostrados en 50 a 75%. (62).

Es un linfoma agresivo pero potencialmente curable con poliquimioterapia y radioterapia, el índice de pronóstico internacional, basado en parámetros clínicos, son altamente predecibles de la evolución. El grado de respuesta fue de 99%, con larga supervivencia de 85% (63).

Linfoma a grandes células mediastinal

Este es un linfoma a grandes células B que crece en el mediastino de células tímicas, la mayoría de los pacientes están entre la tercera y quinta década con predominio en mujeres.

Los síntomas clínicos están dados por la localización en relación al tamaño de la masa mediastinal, algunos casos pueden presentar síndrome de la vena cava y otras formas diseminadas.

En la morfología hay una masiva y difusa de proliferación asociada con variable compartimentalización por fibrosis (64).

Inmunofenotipo expresan marcadores CD19 y CD20, Inmunoglobulinas y moléculas HLA clase I y II son frecuentemente expresadas incompletamente o ausentes, también CD10 y CD5 están ausentes. El CD30 es a menudo presente pero en forma débil.

El pronóstico es dado en una correlación con el estado inicial de la enfermedad, hay respuesta a la quimioterapia intensiva con o sin radioterapia. Y es usualmente buena, sin embargo, las largas remisiones se correlacionan con el estado inicial de la enfermedad.

Linfoma Intravascular a grandes células B

Este linfoma es un raro subtipo de forma extranodal, caracterizado por la presencia de células de linfoma solo en el lumen de los pequeños vasos, particularmente capilares y ocurre fundamentalmente en adultos.

Los síntomas son variables dependiendo de su localización, como resultado de la oclusión de los vasos pequeños por oclusión. Es frecuente su presentación en la piel con placas o nódulos o síntomas neurológicos y múltiples órganos pueden ser comprometidos. Las células tumorales son alojadas en el lumen de los pequeños vasos y se caracteriza por una proliferación de células grandes mononucleares en el lumen capilar, venular sin o con escaso compromiso del parénquima adyacente. Por tal motivo los síntomas son altamente variables,

la mayoría resultan de la oclusión de los pequeños vasos en una variedad de órganos, presentando comúnmente lesiones de piel (placas y nódulos) o síntomas neurológicos o relacionados con el órgano comprometido (65).

La afinidad de estas células tumorales por el endotelio se relacionaría con los receptores linfoides y la membrana endotelial. Su expresión inmunofenotípica es positivo para CD19, CD20, CD22 y CD79a (66).

En cuanto se refiere al pronóstico es un linfoma extremadamente agresivo con pobre respuesta a la quimioterapia, pero el tratamiento en base a la quimioterapia asociada a anticuerpos monoclonales han permitido obtener una remisión completa, logrando un significativo incremento en el período de supervivencia libre de enfermedad (67).

Linfoma de Efusión Primaria

El Linfoma de Efusión Primaria es una entidad poco frecuente, generalmente asociada a pacientes con infectados con HIV, virus de humano de Herpes -8 (HHV-8), virus del Sarcoma de Kaposi. (KSHV). La mayoría de los casos a menudo ocurren en los casos de inmunodeficiencia (68).

Es una neoplasia a grandes células B, usualmente como una efusión serosa sin detectable masa tumoral, los sitios más frecuentes de localización son la pleura, pericardio y cavidades peritoneales.

La mayoría de los pacientes son jóvenes y hombres homosexuales. Clínicamente los pacientes presentan cuadros de efusión en ausencia de linfopatías. La morfología exhibe pleomorfismo celular, citoplasma basófilo, con vacuolas y prominentes nucléolos.

El inmunofenotipo se caracteriza por presentar CD45+, pero son usualmente negativas para marcadores B como CD19, CD20, y CD79a, sin embargo, marcadores CD30, CD38, CD71 son usualmente expresados (69).

La evolución clínica es desfavorable con o sin terapia con una media de supervivencia de seis meses. (70).

Linfoma Burkitt

Tres formas clínicas caracterizan a este linfoma Burkitt 1) La forma endémica 2) La forma esporádica y 3) Asociado a inmunodeficiencia (71).

La forma endémica ocurre en la zona correspondiente al África Ecuatorial, con un pico de incidencia entre 4 a 7 años y con un ratio de hombre/mujer de 2/1.

La forma Esporádica es vista alrededor del mundo comúnmente en niños y adultos jóvenes con una incidencia de 1 a 2% de todos los linfomas y el ratio masculino femenino es de 2 o 3/1. En esta forma clínica de Linfoma de Burkitt el virus de Epstein-Barr juega un rol importante.

La forma asociada a inmunodeficiencia con HIV ocurre a menudo como la manifestación inicial y el virus de Epstein-Barr es encontrado en el 25 a 40% de los casos (72).

El Linfoma Burkitt es altamente agresivo, el compromiso tumoral corresponde generalmente a sitios extranodales pero con algunas variantes en relación a las diferentes formas clínicas de presentación, por ejemplo en la forma endémica la mandíbula y los huesos faciales son el sitio de presentación en el 50% de los casos, pero pueden ser involucrados otros sitios, en las tres formas clínicas hay riesgo de compromiso del SNC.

En la forma esporádica, los tumores de la mandíbula son menos comunes y la mayoría de los casos presentan masas abdominales, los ovarios, riñones y mamas son frecuentemente comprometidos, la región ileosecal representa el sitio más frecuente de localización. En la forma asociada es frecuente el compromiso nodal y de la MO.

La morfología de este tumor en todas sus formas son similares de tamaño medio las células muestran un tipo difuso monótono de infiltración, con macrófagos intercalados que dan un aspecto de "cielo estrellado".

El inmunofenotipo expresa Ig M de membrana, con restricción de cadenas ligera asociado a antígenos CD19, CD20, CD22, y BCL6+, CD10+, CD38+ (73)

El pronóstico de este linfoma en los casos endémicos y esporádicos es altamente agresivo pero potencialmente curables, son considerados de alto riesgo en los estadios II y IV, el incremento de DHL, la masa de tumor > 10 cm ensombrecen los resultados, pero los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y repetidos tratamientos intratecales, pueden lograr una sobrevida hasta del 80% (74).

Linfomas de células T

Precursor T

Linfoma Linfoblástico T / Leucemia/Linfoma

Se analizó en leucemia linfática aguda o leucemia linfoblástica

Leucemia Prolinfocítica a células T

Es una forma agresiva de leucemia a células T, caracterizada por la proliferación de prolinfocitos de pequeño a mediano tamaño con un origen post tímico, representando aproximadamente el 2% de leucemias en los adultos sobre los 30 años de edad.

Clínicamente los pacientes llegan al diagnóstico con Hepatoesplenomegalia y adenolinfopatia generalizada, con infiltración de la piel encontrada en el 20% de pacientes, consistentes en densos infiltrados dérmicos, la anemia y la trombocitopenia son comunes y con un alto recuento leucocitario usualmente encima de 100xmm³ (75).

El diagnóstico puede hacerse por la lámina periférica, en la cual se va a encontrar linfocitos de tamaño pequeño o mediano, no granulares y citoplasma basófilo nucléolo oval o irregular con nucléolo visible.

El inmunofenotipo corresponde a células periféricas TdT y CD1a negativas y CD2, CD3 y CD7 son positivas. En 60% de pacientes las células son CD4+ y CD8- y en el 25% pueden coexpresar CD4 y CD8 y 15% son CD4- y CD8+.

El curso de la enfermedad, es progresiva con una sobrevida media de aproximadamente un año (76).

Leucemia Linfocítica a grandes células granulares T

Es una leucemia heterogénea a grandes células granulares T, caracterizada por un persistente incremento (> 6 meses) del número periférico de linfocitos granulares, sin una causa aparente, representando el 2 a 3% de leucemias de pequeños linfocitos.

Clínicamente tiene un curso indolente, con severa neutropenia con o sin anemia, el 60% de los pacientes son sintomáticos al momento de consulta (77).

Se encuentra moderada esplenomegalia, hipergammaglobulinemia. La morfología corresponde preponderantemente a la presencia en MO y sangre periférica, de células grandes con abundante citoplasma con abundantes gránulos azurófilos finos o gruesos.

El inmunofenotipo puede ser dividido en a) Corresponde a la variantes común en el 80% de los casos CD3+, TCRαβ+, Cd4-, CD8+, b) variantes raras: CD3+, TCRαβ+, CD4+, CD8-.

El pronóstico varía si se trata de una forma indolente y no progresiva puede corresponder a una linfocitosis reactiva, la mortalidad debida a esta causa no es común, los casos más agresivos y progresivos requieren tratamiento con quimioterapia.

Leucemia Agresiva a Células NK

Se caracteriza por la sistemática proliferación de células NK, y corresponde a una forma rara de leucemia/linfoma, que es más frecuente entre asiáticos y con mayor incidencia en jóvenes y adultos jóvenes, no hay predilección por el sexo.

Clinicamente compromete con mayor frecuencia: MO, sangre periférica, hígado y bazo, pero cualquier órgano puede ser comprometido.

Puede ser diferente a las usuales leucemias, desde que las células en sangre periférica y MO pueden ser usualmente limitadas.

Los pacientes frecuentemente presentan fiebre y síntomas relacionados y un cuadro leucémico, pero las cifras leucocitarias pueden ser bajas o altas (78).

Parece existir una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr.

El inmunofenotipo corresponde a células Cd2+. CD3-, CD3ε, CD56+, (79).

La mayoría de los casos son agresivos y de curso fulminante, en uno a dos años.

Leucemia linfoma del adulto (HTLV-1)

Es una neoplasia, inicialmente descrita en 1977 por Takatsuki y col en Japón (80), donde es endémica en determinadas áreas y también ha sido encontrada en África, Caribe, Estados Unidos y zona Amazónica. Corresponden al 1% de todos los linfomas de células T. En zonas endémicas como en el Japón, región suroeste, la sero prevalencia de HTLV-1 es de 8% a 10%, pero estimada en 2.5% en Japón.

El agente etiológico es un retrovirus HTLV-1, aislado por Gallo en 1980 y posteriormente relacionado con el linfoma/leucemia del adulto por Hinuma en 1981. Las constataciones del anticuerpo anti-HTLV-1 puede ser demostrada en portadores, hasta en un 37% de la población en áreas endémicas y de estos portadores solo 1% a 5% desarrollan la enfermedad, después de un largo periodo de latencia.

La forma de transmisión, la más importante es la materna a través de la leche o de la placenta, otra vía de transmisión es la sexual y por medio de las transfusiones.

Las manifestaciones clínicas incluyen leucemia 62%, hipercalcemia 73%, lesiones líticas 36%, linfadenopatía 61%, hepato-esplenomegalia 61%, lesiones de piel 61%, MO 58%.

Pero desde el punto de vista clínico pueden presentarse 4 formas; 1) estadio preleucémico, 2) forma smoldering 3) forma crónica y 4) forma aguda (81).

La forma más precoz de presentación es la pre-leucémica, caracterizado por el hallazgo de anti-HTLV-I, y en sangre periférica menos de 5% de células en flor. De este grupo solo un porcentaje pequeño evolucionará a las otras formas clínicas y el resto permanecerá asintomático.

La forma smoldering tiene las características de la forma anterior, más algunas manifestaciones clínicas tales como lesiones cutáneas, eritema, nódulos y pápulas y pequeña linfadenomegalia y hepato-esplenomegalia, evolucionando por un largo periodo de de 22 a 156 meses (82).

La diferencia entre la forma smoldering y la crónica en lo que se refiere al recuento de leucocitos es normal, las células en flor son menos del 3%, no linfadenopatias, no hepatoesplenomegalia, rash eritema y pápulas, LDH y calcio normales, sobreviven más de 2 años.

La forma crónica se diferencia de la anterior por presentar leucocitosis con "células en flor" en mayor número y signos progresivos de la dolencia.

La forma aguda exhibe mayor gravedad con un pronóstico sombrío, caracterizada por una fase leucémica, a menudo con una marcada elevación de leucocitos, rash de piel, linfadenopatía generalizada, hipercalcemia con o sin lesiones líticas, hepatoesplenomegalia y se presentan en estadio IV.

El pronóstico está dado por el subtipo clínico, niveles de calcio y LHD y interleukina Beta, su supervivencia va entre dos semanas y un año (83).

Las células en Flor son de tamaño mediano o grande, a menudo con pronunciado pleomorfismo nuclear, dándole ese aspecto de flor.

El inmunofenotipo expresa CD2, CD3, CD5, pero usualmente pérdida de CD7. La mayoría de casos son CD4+.DD8-, (84).

Linfomas Predominantemente Nodales

Linfoma Angioinmunoblástico de Células T

Este linfoma de células T es periférico, ocurre en la edad media y en los mayores, de 15 a 20% de casos y corresponden al 1 a 2% de todos los linfomas no Hodgkin, comprometiendo: linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y frecuentemente rash de la piel, la MO es usualmente comprometida.

Cuando se presenta a consulta generalmente se encuentra en estado avanzado, con síntomas sistémicos y hipergamaglobulinemia policlonal. Edema, efusión pleural, ascitis y artritis (85).

En el laboratorio es posible encontrar complejos inmunes circulando, aglutininas frías con anemia hemolítica, factor reumatoide positivo.

El inmunofenotipo está compuesto por una mezcla de CD4 y CD8, Cd4+. Son superiores en número a Cd8+, el pronóstico es un tumor agresivo con una media de sobrevida de menos de tres años.

Linfoma de Células T Periférico Inespecífico

Este linfoma ocurre aproximadamente en la mitad de los linfomas periféricos a células T. La mayoría de los pacientes corresponden adultos, pero lo niños pueden ser afectados y el compromiso para hombres y mujeres es similar.

La mayoría de los pacientes tienen compromiso nodal, pero a menudo traen compromiso generalizado que infiltra MO, hígado, bazo, frecuentemente compromete la piel y puede dar manifestación leucémica (86).

Existen dos variantes Variante de la Zona-T y la variante de células linfoepitelioides o llamado también Linfoma de Lennert.

El inmunofenotipo se caracteriza por el fenotipo de las células T, Cd4+. CD8-, el CD30 puede ser expresado por la mayoría de las células del tumor.

Este tumor está dentro de los más agresivos de los linfomas no-Hodgkin, responden pobremente a la terapia y son frecuentes las recaídas y el 20 a 30% sobreviven 5 años.

Linfoma Anaplástico a Grandes Células T

La mayoría de los pacientes se presentan con estadios avanzados III o IV con compromiso peritoneal y/o linfaadenopatía abdominal y compromiso de la MO y un 75% presenta temperaturas elevadas.

Las células de este linfoma son células linfáticas grandes y con abundante citoplasma y pleomórfico.

El inmunofenotipo corresponde a CD30, algunas células pueden ser ligeramente positivas para CD30 o aún negativas, CD5 y CD7 son a menudo negativas, CD2 y CD4 son a menudo positivas, CD8 usualmente negativa, CD45 y CD45RO son fuertemente positivas para CD.

El más importante indicador de pronóstico detectable en el 60 a 85% de los casos, esta asociado a un pronóstico favorable, la sobrevida con ALK positiva a los 5 años es del 80%, en contraste con el 40% de los ALK negativos (87).

Predominantemente Extranodal

Micosis Fungoide/ Dindrome de Sesary

La micosis fungoide es un linfoma de células T maduras, caracterizado por infiltración dérmica y epidérmica.

La micosis fungoide es la forma más común de los subtipos de linfomas-T, la mayoría de los pacientes son adultos, con una incidencia mayor de 2/1 para los hombres. Clínicamente la enfermedad está limitada a la piel por años, pero la diseminación extra-cutánea puede ocurrir en los estados avanzados.

La enfermedad tiene una larga historia natural, la mayoría de los pacientes muestran lesiones escamosas no específicas años antes de producirse el diagnóstico, las lesiones iniciales pueden ser manchas y/o placas, frecuentemente en el tronco y pueden persistir por años (88).

En cuanto a la patogénesis es desconocida, pero se ha relacionado con virus como el HTLV-1 o a virus afines, la morfología de las lesiones de la piel muestran infiltrados de la epidermis, por células de tamaño pequeño o grande, con núcleos cerebriformes.

El inmunofenotipo es Cd2+, CD3+, TCRB +, CD5+, CD4+, CD8 -.

El pronóstico de los pacientes depende generalmente de la extensión de la enfermedad, los pacientes con enfermedad limitada tienen buen pronóstico (25).

Síndrome de Sézary

Es un linfoma a células-T generalizado, caracterizado por la presencia de eritrodermia, linfadenopatía y linfocitos T neoplásicos en la sangre, es una rara enfermedad que ocurre exclusivamente en adultos, involucrando la piel, ganglios linfáticos y la sangre periférica. Los pacientes presentan una eritrodermia y adenopatías generalizadas.

Su patogénesis también es controversial y se sospecha de vinculación viral, las lesiones de la piel son similares a la de la micosis fungoide, con infiltrados dérmicos y subdérmicos de linfocitos-T crebriformes. En la sangre periférica, se encuentran células pequeñas o grandes con núcleos convolutos. Es una enfermedad agresiva, con un grado de sobrevida a los 5 años del 10% al 20% (89).

El inmunofenotipo CD2-, Cd3+, TCRβ+. CD5+, CD7 ±. La mayoría de los casos son CD4+ (89).

Linfoma Extranodal NK/T Tipo Nasal

Corresponde a linfomas con bajo a elevado grado de malignidad, presentando un inmunofenotipo de células T/NK, necrosis y un patrón de crecimiento angiocéntrico, angioinvasivo, caracterizado por células de tamaño pequeño a mediano.

Este tipo de linfoma NK/T es más prevalente en el Asia, México, y América Central y Sud América.

Su presentación es extranodal, comprometiendo principalmente la cavidad nasal y nasofaringe, paladar, piel tejido blando, tracto gastro intestinal y testículos (90).

Dentro de las manifestaciones clínicas, inicialmente son de obstrucción nasal, epistaxis por la masa tumoral con extensión a mitad de cara y lesiones destructivas.

Este tipo de tumor está asociado al virus de Epstein-Barr indistintamente de su origen racial, sugiriendo un probable rol patogénico (91).

El inmunofenotipo Cd2+, CD56+, superficie CD3-, y citoplasma CD3ε+

El pronóstico es variable porque algunos pacientes responden bien a la terapia, diseminan su enfermedad a pesar de tratamientos agresivos, el tipo NK/T que ocurre fuera de la cavidad nasal es altamente agresivo.

Linfoma Hepatoesplénico

Es un linfoma extranodal y sistémico, derivado de células T citotóxicas usualmente de tipo de receptor γ/o de tamaño medio con infiltración sinusoidal del bazo, hígado y MO.

Desde el punto de vista clínico los pacientes presentan marcada hepatoesplenomegalia sin linfa-adenopatía periférica, con marcada trombocitopenia anemia y leucocitosis, en MO estas células anormales están presentes pero son difíciles de identificar (92).

El inmunofenotipo es Cd3+, y usualmente TCR δ1+. TCR αβ-, CD36±, CD4-, CD8-. Y CD5-.

El curso es agresivo los pacientes pueden responder inicialmente a la quimioterapia, pero las recaídas son frecuentes, la media de supervivencia es menor a dos años.

Linfoma T Paniculitis subcutánea

El linfoma T Paniculitis Subcutáneo es una forma rara de linfoma, representa menos de 1% de los linfomas no Hodgkin, y se presenta tanto en hombres como mujeres, con un extenso rango de edad, la mayoría de casos ocurre en adultos jóvenes.

Los pacientes presentan múltiples nódulos subcutáneos, en ausencia de compromiso en otras localizaciones, los sitios más comúnmente comprometidos son las extremidades y tronco, los nódulos varían en tamaño, los síntomas son relacionados con los nódulos, pudiendo presentar síndrome hematofagocítico con pancitopenia fiebre y hepatoesplenomegalia, las adenopatías usualmente no están presentes (93).

El inmunofenotipo las células maduras T son asociadas usualmente con Cd8+, con expresión moléculas citotóxica perforina, La mayoría de casos son de células $\alpha\beta$ y 25% células $\gamma\delta$ positivas, estas últimas son negativas para CD4 y CD8 y CD56+ (94).

En cuanto al pronóstico en las fases avanzadas ocurre diseminación a otros órganos. Es un linfoma agresivo pero que responde a la quimioterapia.

Bibliografía

1. Jaffe E. Histopathology and immunology. In: Magrath HI.ed.The non Hodgkin's lymphomas. London. Arnold and New York Oxford University Press, 1997; pp:79-108
2. Narducci Mg, Virgilio L, Isohe M, et al. TCL1 oncogene activación in preleukemia T-cells from a case of ataxia-telangiectasia. Blood 1995; 86:2358-2364.
3. Taylor AMR, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia Blood 1996; 87: 423-438.
- 4) Tsujimoto Y, Yunis L, Onorato-Shove, Nowell PC, Croce CM. Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of B cell lymphomas with the t(11;14) chromosome translocation Science 1984;224:1403-1406
5. Freeman AS, Nadler LM. Malignancies of lymphoid cells. In: AS Fauci, E Braunwald, KJ Isselbacher, JD Wilson. JB Nartin, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, Harrinson's Principles o Internal Medicine. 14th. Ed New Yoek: McGraw-Hill 1998, pp79-108.
6. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia N Engl J Med 2000;343:1910-1916.
7. Virgilio L, Narducci MG, Isobe M, Billips LG, et al. Identification of the TCL1 Gene in T malignancies. Pro Natl Acad Sci USA 19994; 91:12539-12534. 1994;
8. Kerber RA and O'Brien E. A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer intion database. Cancer 2005; 103:1906-1915
9. Sellick GS, Wil RW, Slanger SL, et al. A high-density SNP genome-wide linkage search of 206 families susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia Blood 2007; 110:3326-333310.
10. Videbaek A. Familial leukemia: A preliminary report. Act Med Scand 1947; 127: 26-52.

-
11. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD 38 expressions as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840.
 12. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhop FG, et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2001; 194(11):1663-1647.
 13. Kröber A, Seiler T, Benner A, et al. VH mutation status CD38 expression level, genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1410-1416.
 14. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.
 15. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
 16. Rozman C, Montserrat E, Vinolas N. FERUM immunoglobulins in B chronic lymphocytic leucemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61: 279-283.
 17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1848-1852
 18. Ferrajoli A. Treatment of Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, *Hematology* 2010; 1-15.
 19. Arp EWJ, Wolf PH, Chechoway H. Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry. *J Occup Med* 1983; 25: 598-602
 20. Flodin V, Fredriksson M, Persson B, Axelsson O. Chronic lymphatic leukemia and engine exhausts fresh wood and DDT: A case-referent study. *Br J Ind Med* 1998; 45: 33-38.
 21. Bechter OE, Eisterer W, Pall G, Hilbe W, Kuhr T, Thaler J. Telomere length and telomerase activity predict survival in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1998; 58: 4918-4922.
 22. Sgambati MF, Linet MS and Devesa S. Chronic Lymphocytic leukemia. En: *Chronic Lymphoid Leukemias*. Ed2ª 2001. Bruce Acheson. Edited by Bruce D Cheson. Printed in USA. pp33-62.
 23. Matutes E, Owusu-Ankomanh K, Morilla R, Garcia MJ, et al. The immunological profile of de B-cell disorders and proposal of a scoring system for diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994;8: 1640-1645
 24. Ternynck T, Dighiero G, Follezou J, Binet JL. Comparison of normal and CLL lymphocyte surface Ig determinants using peroxidase-labeled antibodies. I. detection and quantitation of light chain determinants. *Blood* 1974; 43: 789-795.
 25. International Workshop on Chronic Lymphocytic leukemia: recommendation for diagnostic, staging and response criteria. *Ann Intern Med* 1989; 110: 236-238.
 26. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. 1998; 21: 1506.
 27. Byrd JC, Stilgenbauer and Flinn IW. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* 2004; pp 163-183.

-
28. Grever MR, Kopechy KJ, Colman CA, et al. Fludarabina monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nov Rev Fr Hematol*. 1998;30: 457.
 29. Dreger P, Stilgenbauer S, Benner A, et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on VH gene mutational status. *Blood*. 2004; 103:2850-2858.
 30. Dighier G, Travade P, Chevret S, Fenaux P, Chastang C, Binet JL. B-cell chronic lymphocytic leukemia: Present status and future direction. French Cooperative Group on CLL. *Blood* 1991; 78 1901-1914.
 31. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody). Mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7359-7368.
 32. Mavromatis B, Cheson BD. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1874-1881
 33. Flinn IW, Grever MR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev*. 1996;1-13.
 34. Melo JV, Catovsky D, Dalton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and polymorphous leukaemia. I clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediated group. *Br J Haematol* 1986; 63: 377-387
 35. Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E, Catovsky D, Henry K, Goldenberg GJ. Polymorphous lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1974; 27: 7-23.
 36. Brito Babapulle V, Pittman S, Melo JV, et al. Cytogenetic studies on polymorphous lymphocytic leukemia. I. B-cell polymorphous lymphocytic leukemia. 1987; *Hematol Pathol* 1:27-33.
 37. Lens D, Dyer MJ, Garcia-Marco JM, et al. p53 abnormalities in CLL are associated with excess of polymorphous cells and poor prognosis. *Brit J Haematol* 1997; 99: 848-857.
 38. Anon. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non Hodgkin's lymphoma. The Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909-3918.
 39. Lai R, Weiss LM, Chang KL, Arber DA. CD43 expression, frequency of CD43 in non Hodgkin lymphoma. A survey of 742 cases and further characterization of rare CD43+ follicular Lymphomas *Am J Clin Pathol*, 1999; 111:488-494. 51.
 40. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, Mac Lenan KA, et al. Clinical stage non-Hodgkin's Lymphoma: long term follow-up in patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994; 69:1088-93.
 41. Gallager CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors or response and survival. *J Clin Oncol* 1986; 4:1470-1480.
 42. Armitage JD, Weisenburger DD. New approach to classifying non Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non Hodgkin lymphoma classification project *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-2785.
 43. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, et al. Non-MALT marginal zone-B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 2000; 95: 1950-1956.
 44. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: Clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC) Brit J Haematol* 1996; 93: 731-736.

-
45. Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: natural history and response to therapy in 50 cases *Br J Haematol* 1991;78: 206-209.
 46. Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. The histopathology of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood* 1994; 84:3829-3834.
 47. Bouroucle BA. Thirty five years in the progress of hairy cell leukemia. *Lymphoma* 1994;1:1-12.
 48. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutker E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990; 322: 1117-1121.
 49. Dobson LS, Hancoc H, Bright N, et al. Localised non-Hodgkin'S Lymphoma: The Sheffield Lymphoma Group experience (1970-1995) *Int J Oncol* 1998; 13: 1313-18.
 50. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy *Lancet* 1992; 339: 834-835.
 51. Kassar SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:88-892.
 52. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska J, et al. The apoptosis inhibitor gene AP12 and novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;21) associated with MALT lymphoma *Blood* 1999; 93: 3601-3609.
 53. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-806.
 54. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Non gastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489-2495.
 55. Radzkiwicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1628-1638.
 56. Gallager CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors or response and survival. *J Clin Oncol* 1986; 4:1470-1480.
 57. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman De Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma a clinicopathologic study of 80 cases *Blood* 1997; 89: 2067-2078.
 58. Fisher RI, Dahiberg S, Natwani BN, Banks PM, et al. A clinical analysis of two entities: Mantle3 cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosal associated lymphoid tissue and monocytoid B cell subcategories): A Southwest Oncology Group Study *Blood* 1995; 85: 1075-1082.
 59. Swerdlow SH, Havesshaw JA, Murray LJ, et al. Centrocytic lymphoma: A distinct clinicopathologic and immunologic entity. A multiparameter study of 18 cases at diagnosis and relapse *Am J Pathol* 1983; 113: 181-197.
 60. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, Rivera JM, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82:567-575.
 61. Anon. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non Hodgkin's lymphoma. The Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909-3918.

-
62. Dogeen RS, Wood GS, Horning S, Levy R, et al. The immunologic characterization of 95 nodal and extranodal diffuse large cell lymphomas in 89 patients *Am J Pathol* 1984; 115: 245-252.
63. Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 1987;107:25-30.
64. Perrone T, Fizzera G, Rosal J. Mediastinal diffuse large cell lymphoma with sclerosis. A Clinicopathologic study of 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 178-191.
65. Ponzoni A, Ferreri J, Campo E et al. Definition, Diagnosis and Management of intravascular large B-cell Lymphoma: proposal and perspectives from an International Consensus, Meeting *J Clin Onc* 2007; 25(21): 3168-3173.
66. Eros N, Karoly Z, Kovacs A, Takacs I, Radvanyi G, et al. Intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:8260-8262.
67. Ferreri A, Dognini P, Bairey O, Szomor O, et al. The addition of rituximab to anthracycline based-chemotherapy significantly improves outcome in "Western" patients with intravascular large B-cell lymphoma *British Journal of Haematol* 2008; 143:253-257.
68. Casarua E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's-sarcoma-associated Herpes-virus-like DNA sequences in AIDS-related Body-cavity-Based lymphomas *New Engl J Med* 1995; 332: 1186-1191.
69. Yi-Bin Chen, Rahemtullaah A and Hochberg E. Primary Effusion Lymphoma. *Oncologist* 2007; 12:569-576.
70. Navarro W and Kaplan L. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006; 107(1): 13-20).
71. Rickinson AB, Kieff E. Epstein Barr virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Vol. II (5th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007; 2655-2700.
72. Hamilton-Duyoit SJ, Raphael M, Auduin J, Diebold J, et al. In situ demonstration of Epstein Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: correlation with tumor morphology and primary site *Blood* 1993; 82: 619-624.
73. Gemma L, Kelly and Alan B Rickinson. Burkitt Lymphoma: Revisiting the pathogenesis of a Virus-Associated Malignancy. *Hematology* 2007;1: 277.
74. Magrath IT, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regime. *J Clin Oncol* 1996; 13: 925-935.
75. Matutes E, Britto-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T prolymphocytic leukemia. *Blood* 1991; 78:3269-3274.
76. Garand R, Goasguen J, Brizard A, Buisine J, et al. Indolent course as relatively frequent presentation in T-prolymphocytic leukemia. *Group Francais d'Hematologie cellulaire Br J Haematol* 1998; 103: 488-494.
77. Chang WC, Link S, Mawle A, Check I, et al. Heterogeneity of large granular lymphocyte proliferations: Delineation of two major subtypes *Blood* 1986; 88: 1142-1153.

-
78. Inamura N, Kusunoki Y, Kawa-Ha K, Yamura K, et al. Aggressive natural killer cell leukaemia/lymphoma: Report four cases and review of the literature. Possible existence of a new clinical entity originating from the third lineage of lymphoid cell. *Br J Haematol* 1990; 75: 49-59.
79. Chang Jk. Natural killer cell neoplasma. *Anat Pathol.* 1998; 3: 77-145.
80. Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, et al. Clinical diversity in adult-T-cell-leukemia-Lymphoma *Cancer Res* 1985;45: 4644-4645.
81. Uchiyama T, Yodol J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases *Blood* 1977; 50: 481-492.
82. Yamaguchi K, Nishimura H, Kohigl H, et al. A proposal for smoldering adult-T-cell-leukemia: a clinicopathologic study of five cases *Blood* 1983; 62: 758-766.
83. Yamamura M, Yamada Y, Momita S, et al. Circulating interleukin-B levels are elevated in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients and correlate with adverse clinical features and survival. *Br J Haematol* 1998;100:129-134
84. Ohshima K, Suzumiya J, Sato K, Kanda M, et al. Nodal T-cell lymphoma in HTLV-1 endemic areas: Proviral HTLV-1 DNA, histological classification and clinical evaluation, *Br J Haematol* 1998; 101:703-711.
85. Jaffe ES. Angioimmunoblastic T-cell lymphomas: New insights, but the clinical challenge remains. *Ann Oncol.* 1995; 6: 631-632.
86. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Groupe d'Etudes Des Lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomas de l'Adulte (GELA).* *Blood* 1998; 92:78-82.
87. Faline B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagoni B, et al. ALK+ lymphoma: Clinico pathological finding and outcome *Blood* 1999; 93: 2697-2706.
88. Kim YH, Hoppe RT Mycosis Fungoides and the Sezary Syndrome. *Semin Oncol* 199; 26:276-289.
89. Willence R, Kerl H, Sterry W, Berti E, et al. EORT classification of primary cutaneous lymphomas: Study Group of the European Organization for Research of Treatment of Cancer *Blood* 1997; 90
90. Eichel BS, Harrison EG, Jr Devine KD, Scanion PW, Brown HA. Primary lymphoma of the nose including a relation ship to lethal midline granuloma. *Am J Surg* 1966; 112: 597-605.
91. Chan JK, Yip TT, Tsang WY, et al. Detection of Epstein Barr viral RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract *Am J Surg Pathol* 1994; 18:938-946.
92. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, Le Couedic, et al. Hepasplenic T-cell lymphoma: Sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 1990; 75: 2213-2219.
93. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome *Am J Surg Pathol* 1,991;15: 17-27.
94. Komar S, Krenas L, Medeiros J, Elitoba-Jhonson KS, et al. Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes *Hum Pathol* 1998; 29: 397-403.

Linfomas Hodgkin

Introducción

La primera descripción que se hizo sobre linfoma fue en el año de 1832 por Thomas Hodgkin, como un proceso maligno linfático, posteriormente Virchow, en 1846 distinguió leucemia de linfoma, usando el término de linfoma y linfo sarcoma, Billroth fue el primero en usar el término linfoma maligno y en los años sucesivos se fueron acumulando gran cantidad de datos que mejoraron el conocimiento de la enfermedad, pero sin tener influencia en el tratamiento. Este linfoma tiene las siguientes características 1) generalmente crecen en los ganglios linfáticos, preferentemente en la región cervical 2) la mayoría de ellos se manifiestan clínicamente en adultos jóvenes 3) los tejidos neoplásicos contienen la célula de Reed-Stenberg y 4) las células tumorales son usualmente rodeadas por linfocitos T a manera de rosetas, y 5) la mayor celularidad corresponde a células no tumorales.

En la década del 70 se produce un cambio radical, pues los pacientes con esta enfermedad; hasta ese momento solo un grupo minoritario vivía 5 años, con los nuevos tratamientos se logra que un 60% de pacientes se mantengan vivos y libres de enfermedad a los 10 años.

Los factores que permitieron este cambio fueron el estadiaje patológico de la enfermedad, acordado en Ann Arbor (1). La radioterapia profiláctica de todos los grupos ganglionares supra y/o infradiaphragmáticos (2) el desarrollo de esquemas poli-quimioterapéuticos, de gran eficacia dentro de los cuales debe destacarse el MOPP (3).

El estadiaje siguió la evolución siguiente, en 1959 Peters (4), publica su trabajo comprendiendo tres estadios patológicos de la enfermedad. En 1965, un comité de expertos, reunidos en Rye, establece una nueva clasificación en cuatro estadios (5), esta clasificación fue rápidamente aceptada, pero presentaba un defecto de no diferenciar a nivel de los estadios, en aquellos casos con afectación visceral primitiva y local de aquellos, en la que ésta era la expresión de una diseminación del proceso.

En 1971, en la reunión de ANN Arbor (1), se corrigió este defecto estableciéndose la clasificación que perdura hasta ahora. La esplenectomía y la laparoscopia ya no fueron recomendadas. Tabla n° 1.

Estudios recientes, usando microdissección y métodos de genética molecular, han caracterizado los genes de los antígenos receptores para células neoplásicas individuales, como también los estudios de las vías apoptóticas, expresión antigénica y producción de citocinas, han proporcionado un mayor conocimiento de la enfermedad.

Estadios de Ann Arbor

Estadiaje

- I. Compromiso de una región linfática o estructura linfoide como bazo, timo, anillo de Waldeyer.
- II. Dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma. (compromiso del mediastino un solo sitio, (ganglios linfáticos hiliares están lateralizados) El número de sitios anatómicos deben ser indicados (II/3).
- III. Ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma.
 - a. Con o sin compromiso esplénico, celiaco o portal

- b. Con ganglios para-aórticos, iliacos o mesentéricos
IV. Compromiso de sitios extra-nodales, designados como E.

I. Rasgos modificantes

- a. No síntomas
b. Fiebre, sudoración nocturna, baja de peso mayor del 10% en 6 meses.
c. X, Enfermedad Bulky; mayor de un 1/3 de ancho del mediastino, mayor de 10 cm de diámetro de la masa ganglionar
d. E. Simple compromiso, contiguo o sitios extra-ganglionares
e. SC. Estadio clínico
f. PS. Estado patológico



Figura n° 1

Definición de Hodgkin

El linfoma Hodgkin es uno de los linfomas malignos más frecuentes en los países occidentales y se caracteriza morfológicamente por una especial composición de un infiltrado de células neoplásicas minoritarias y un componente no neoplásico mayoritario. El componente neoplásico está dado por las células de Reed-Sternberg.

En base a la morfología de las células neoplásicas, al inmunofenotipo y a la celularidad del infiltrado inflamatorio, se reconocen dos entidades biológicamente distintas, el linfoma Hodgkin clásico y el Linfoma Hodgkin nodular rico en linfocitos.

Las células de Reed-Sternberg y sus variantes constituyen menos del 1% de la celularidad total y el componente no neoplásico está constituido por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, lo que sugiere que en esta neoplasia hay una reacción inmunológica específica, como una parte importante de la enfermedad (6).

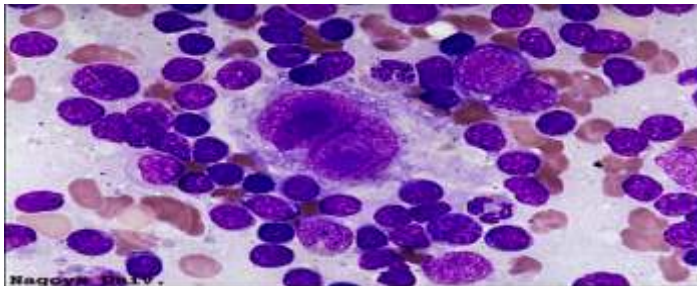
Desde el punto de vista clínico, el LH se manifiesta por el aumento de tamaño de un ganglio linfático o un grupo de ellos. La historia natural de la enfermedad lleva a la diseminación a grupos ganglionares vecinos, con compromiso de hígado, bazo y MO.

Tanto las características clínicas como la respuesta al tratamiento de este tipo de linfoma, son diferentes a los procesos linfoproliferativos malignos denominados linfomas no Hodgkin.

Los distintos tipos de LH se diferencian en la morfología de las células de Reed-Sternberg, en la composición del infiltrado reactivo y en sus características epidemiológicas, clínicas y en la historia natural de la enfermedad.

El linfoma Hodgkin clásico se subdivide en cuatro tipos 1) Esclerosis nodular 2) Celularidad mixta 3) Rico en linfocitos 4) con Depleción de linfocitos y el sub tipo aislado del grupo inicial corresponde al predominantemente rico en linfocitos de forma nodular, que corresponde a la propuesta de la WHO (7).

Los cuatro tipos del linfoma Hodgkin clásico son tratados de igual forma, los linfomas Hodgkin con depleción de linfocitos son ahora raramente diagnosticados.



Células de Reed-Stenberg

Características clínicas morfológicas

Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos de forma nodular

La mayoría de los pacientes presentan usualmente compromiso de ganglios cervicales, axilares o inguinales, siendo raro el compromiso de MO, bazo o mediastino. Es más frecuente en hombres entre los 30 y 50 años. Representa aproximadamente el 5% de los Linfomas Hodgkin.

Los pacientes generalmente al inicio presentan: linfoadenopatía localizada (estadios I y II), solamente entre 5% a 20% se presentan en estadios avanzados. Esta enfermedad se desarrolla lentamente y usualmente responde a la terapia, por eso es raramente fatal.

La morfología del ganglio (las células se originan en el centrogerminal (en estado centroblastico de diferenciación) y es alterada por un patrón predominantemente nodular o nodular y difuso, con un infiltrado preponderante de linfocitos pequeños, histiocitos, células de Reed-Stenberg, usualmente grandes, con un gran núcleo doblado o multilobulado, con nucléolos usualmente múltiples (8).

El inmunofenotipo de las células de R-S son positivas para CD20, CD79a, BCL6, y CD45, en aproximadamente todos los casos

El pronóstico de los pacientes en estadios I y II son muy buenos con una supervivencia de 10 años en más del 80% de casos (9).

Linfoma Hodgkin clásico

Como se ha mencionado corresponde al 95% de todos los linfomas Hodgkin y tienen una curva de edad bimodal, con un pico entre 15 y 35 años y el otro pico en edades más avanzadas. Compromete más a menudo ganglios de la región cervical el 75% de casos, seguido por regiones del mediastino, axilares y paraórticos. El virus de Epstein-Barr juega un rol importante

en la patogénesis de estos tipos de linfomas. Como se ha señalado existen cuatro variedades (10).

El Linfoma Hodgkin por esclerosis nodular,

Es el subtipo más frecuente, con 60% a 80% de todos los casos de linfoma Hodgkin clásico, se ve en adolescentes y adultos jóvenes, con una edad media de 28 años, aunque es posible su presencia en cualquier edad. No hay predisposición por el sexo masculino, la frecuencia es igual para hombres y mujeres. Las localizaciones mediastínica y supra-diafragmática son las más frecuentes, ocurren en el 80% de casos enfermedad Bulky en el 54% de casos, compromiso de bazo y/o pulmón el 10% de casos y MO en el 3%. La mayoría de pacientes se presentan en estado clínico II y el 40% son sintomáticos.

Desde el punto de vista morfológico se observa un patrón parcialmente nodular debido a la presencia de bandas fibrosas, junto a áreas difusas, la célula característica es la variante lacunar de la célula de Reed-Stenberg, dichas células poseen un núcleo multilobulado, con nucléolos pequeños y abundante citoplasma pálido. El componente no neoplásico contiene linfocitos mayoritariamente de extirpe T, histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos (11).

Hay una variante que es la forma sincitial, pero no parece que el pronóstico sea diferente, estos casos se asocian a masas mediastinales grandes y estados avanzados (12). Las células malignas presentan fenotipo de las células de R-S. Sin embargo, el virus de Epstein-Barr encodado en LMP1, es expresado en el 10 a 40%.

En cuanto al pronóstico, es mejor que el de celularidad mixta y el de depleción de linfocitos, sin embargo, el masivo compromiso mediastínico es un factor de riesgo adverso, como se menciona líneas arriba.

El Linfoma Hodgkin de celularidad mixta

Constituye el 20% a 25% de todos los casos de LH, aparece en cualquier edad, con una edad media de 37 años, es más frecuente en infectados por HIV, aproximadamente el 70% son hombres. Clínicamente se presenta en estadios III o IV, frecuentemente sintomáticos. El compromiso del mediastino es poco frecuente, sin embargo, es más común el compromiso del bazo, el que está presente en el 30%, MO en el 10%, hígado en el 3% y en otros órganos en el 1% a 3%.

En este tipo de LH el infiltrado es difuso, las células neoplásicas Reed-Stenberg son del tipo clásico, bi o multinucleadas con nucléolos grandes, el infiltrado contiene linfocitos T, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (13).

El inmunofenotipo, el virus de Epstein-Barr encodado en LMP1, es expresado mucho más frecuentemente casi en el 75% de casos, presentando el inmunofenotipo del linfoma Hodgkin clásico. En cuanto a la evolución, estos linfomas tenían un peor pronóstico que la esclerosis nodular y mejor que la depleción de linfocitos, pero con los nuevos tratamientos ha logrado mejorar su pronóstico.

Linfoma Hodgkin Rico en Linfocitos

Comprende aproximadamente al 5% de los linfomas Hodgkin clásicos. La mayoría de los pacientes, aproximadamente el 70% son hombres. Presentan linfoadenopatía periférica,

compromiso mediastínico en el 15% y enfermedad de Bulky 11%. Se presentan en estadios I y II y entre un 5% a 20% con enfermedad avanzada. Tiene una mayor incidencia en varones de edad media de 30 a 50 años.

En cuanto a la morfología, la estructura ganglionar está reemplazada ya sea por un tipo nodular o difuso, las células neoplásicas, son del tipo clásico o lacunares y el componente no neoplásico está compuesto en su mayor parte por linfocitos, un pequeño porcentaje de este grupo puede tener un patrón de crecimiento nodular.

Estos casos deben diferenciarse del LH a predominio de linfocitos nodular, este tipo constituye aproximadamente el 6% de los LH, para lo cual es necesario el estudio del inmunofenotipo tabla n° 2

El LH con depleción de linfocitos

Es la forma menos frecuente, aproximadamente corresponde a menos del 5%, es una enfermedad con una edad media de 37 años y el 75% corresponde a hombres, ancianos y pacientes VIH seropositivos. Clínicamente se presentan en estadios avanzados el 70% y el 80% son sintomáticos.

Presentan linfo-adenopatía abdominal, hepato-esplenomegalia y afectación de la MO. Tiene un patrón difuso y las células neoplásicas son numerosas y de aspecto sarcomatoso, siendo el infiltrado no neoplásico muy escaso.

El inmunotipo corresponde a la de los otros linfomas clásicos, la mayoría son casos infectados por HIV, muchos casos son VEB positivos para LMP1. El pronóstico, con los tratamientos actuales han mejorado su respuesta, pero los casos con compromiso de HIV son más agresivos.

Patogénesis

Tanto en el Linfoma Hodgkin nodular como a predominio de linfocitos y los subtipos de linfoma Hodgkin clásico, las células malignas son derivadas de linfocitos-B, con una inmunoglobulina clonal y reacomodo de genes en la mayoría de pacientes (14). Las células malignas de linfoma Hodgkin nodular a predominio linfocítico, tienen un inmunofenotipo y genotipo de las células B de los centros post germinales, mientras el linfoma Hodgkin clásico lo tienen de las células B maduras, su expresión antigénica puede ser baja o ausente y no producen inmunoglobulina.

.Proteínas nucleares del virus tales como EBNA y LMP 1 (Proteína 1 latente de membrana), han sido detectadas en casi el 40% de casos de LH-clásico, con mayor frecuencia en los casos de celularidad mixta (16).

La asociación con el virus de Epstein-Bar varía con la edad y se encuentran en la mayoría de casos de gente joven. Los niños con linfoma de Hodgkin usualmente son asociados con el virus.

Otro mecanismo por el cual las células de Reed-Stenberg pueden escapar de la acción de la apoptosis, es vía el NFkB, el que pertenece a la familia de los factores de transcripción implicados en la regulación de muchos procesos incluyendo apoptosis y oncogénesis.

Comparación de los fenotipos del Linfoma Hodgkin Clásico y el Linfoma Hodgkin Nodular con predominio linfocítico

Antígeno	LH Clásico	LH. P.L.N
	C.R.S	C.R.S
CD20	Ocasionalmente +	Usualmente +
Otros antígenos de Cel. B	Usualmente -	Usualmente +
CD30	+	Negativo
CD15	Usualmente +	Negativo
Expresión de Inmunoglobulina	Ausente	Presente

Tabla n°2 Lancet (11).

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes se presentan con agrandamientos ganglionares o masas asintomáticas, típicamente en el cuello o región supraclavicular. Masas mediastinales son algunas veces descubiertas después de una radiografía rutinaria los pacientes pueden tener disconfor en el tórax, tos y disnea, cerca de 25% presentan síntomas sistémicos, fatiga, fiebre, baja de peso, sudoración nocturna, prurito, fiebre intermitente. De acuerdo a la presencia de síntomas los pacientes son catalogados como estadio A o B.

Factores pronósticos

La EORTC (Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer) han identificado varios factores de peor pronóstico en los estadios I y II los cuales han sido usados para estratificar el tratamiento tabla n° 3.

En los estadios avanzados se ha desarrollado el índice de Hasenclever (17), donde han sido identificados siete factores tabla n° 4.

Factores de riesgo en enfermedad localizada

· Favorables

- Los pacientes deben tener todo de los siguientes rasgos:
- Estadio Clínico I y II
- Compromiso máximo de tres áreas
- Edad menor de 50 años
- Velocidad de sedimentación < de 50 mm/h, sin síntomas y/o < de 30 mm/h con síntomas
- Radio mediastinal /torácico <0.35

- **Desfavorables**

- Pacientes deben de tener cualquiera de los siguientes rasgos
- Estado clínico II, con compromiso de al menos 4 áreas ganglionares
- Edad mayor de 50 años
- Velocidad de sedimentación > de 50 mm/h, si es asintomático y > de 30mm/h, si es sintomático
- Radio mediastinal/ torácico > de 0.35

Tabla n° 3. **EORTC**

Índice de Hasenclever

- Edad mayor de 45 años
- Sexo masculino
- Albúmina en suero menos de 40g/L
- Hemoglobina menos de 10.5 g/dL
- Estadio IV
- Leucocitosis igual o mayor a 15,000 xmm³
- Linfopenia menos del 8% del total de leucocitos o menos de 0.6 x 10⁹/L

Tabla n° 4.

Tratamiento

Tanto los LH localizados o avanzados pueden ser curados en la mayoría de pacientes, mejorándose notablemente la sobrevida, logrando sobrevidas hasta de 30 años casi en el 40% de los pacientes. Inclusive es posible curar cuando falla la primera línea de tratamiento.

En el caso de los LH a predominio linfocítico nodular, la enfermedad es usualmente localizada y a menudo el tratamiento es cirugía y radioterapia en la zona comprometida, se ha reportado el 96% de remisión completa al tratamiento primario, con 8 años libres de enfermedad en el 99% en el estadio I y 94% para el estadio II (18) (19).

Es importante realizar un examen clínico exhaustivo y establecer el estadiaje correcto, lo que incluye examen clínico para linfoadenopatía y organomegalia, historia completa para poder catalogar al paciente en estado clínico A o B, hemograma y velocidad de sedimentación, determinación de creatinina, fosfatasa alcalina, DHL, bilirrubina, calcio, transaminasas, electrofóresis de proteínas.

Además, rayos X de tórax anterior y laterales, tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, biopsia de MO.

Todas las formas del linfoma Hodgkin clásico son usualmente tratadas de la misma manera. La terapia es principalmente basada en estado anatómico, pudiéndose usar la quimioterapia como el MOPP (Clorometina, vincristina, procarbazona y prednisona) o el ABVD (Doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). En los estadios I y II, pueden ser tratados con COPP (Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona).

En los casos avanzados se pueden usar regímenes COPP y ABVD, con un régimen híbrido de BEACOPP (Bleomicina, etopósido, doxorubicin, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona).

Se puede usar la radioterapia, especialmente en aquellos pacientes que presentan respuesta incierta o enfermedad Bulky a su presentación. No hay que olvidar que ahora que los pacientes con LH sobreviven un tiempo más largo, es posible observar los efectos tardíos del tratamiento tabla n° 5.

Efectos tardíos del tratamiento

- Segunda neoplasia
- Enfermedad cardíaca
- Disfunción endocrina
- Trauma psicológico
- Daño al pulmón
- Caries dental
- Hipoesplenismo (después de la esplenectomía posterior a la irradiación esplénica).

Tabla n° 5

Bibliografía

1. Paekim DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
2. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regional localized Hodgkin's. *Radiology* 1962; 78: 553-561.
3. De Vita VT, Serpick A, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881-895.
4. Peters MV, Middlemiss KCH. Study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol* 1958; 78: 114-121.
5. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, et al. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; 26:1311.
6. Bellas C. Linfoma Hodgkin. *Rev Esp Patol* 2004; 37: 129-138.
7. Hans NL, Jaffe ES, Stein H, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues report of clinical advisory committee meeting. Airlie House Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
8. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, HARRIS NL, Jaffe ES, et al. European Task Force on Lymphoma Project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histology and immunohistologic analysis of submitted case reveals 2 types of Hodgkin disease with nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889-1899.
9. Diehl V, Franklin J, Sextro M, Mauch P. Clinical presentation and treatment of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. In: *Hodgkin's disease*. Mauch P, 10. 10. Armitage JO, Diehls V, Eds, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 1999: 563.

-
11. Mueller NC, Grufferman. The epidemiology of Hodgkin's disease. En. Hodgkin's disease. Mauch P, Armitage JO, Diehl V. eds. Lippincott Williams & Wilkins :Philadelphia 1999.
 12. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19: 317-344.
 13. Kant J, Hibbard S, Longo D, et al. The pathological and clinical heterogeneity of lymphocyte depleted Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 284-294.
 14. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361: 943-951.
 15. Kuppers R, Kanzler H, Hansman ML, Rajewsky K. Single cell analysis of Hodgkin/Reed-Sternberg cell. *Ann Oncol* 1996; 7(suppl 4): 27-30.
 16. Jarret AP, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7:5-10.
 17. Jarret RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol.* 1999; 36: 260-269.
 18. Hansclevler D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: international prognostic factors Project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.
 19. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentatio, course, and prognosis factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich clasical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-783.

Título XV. Neoplasias Histiocíticas y de células dendríticas

Introducción

Las neoplasias de células histiocíticas y dendríticas, son consideradas como tumores que afectan a los tejidos hematopoyético y linfático. Las células histiocíticas y las células accesorias tienen como rol mayor el procesamiento y presentación del antígeno a las células linfáticas T y B.

Estos tumores son raros y representan el 1% de todos los tumores linfáticos.

Clasificación de la WHO

- Sarcoma histiocítico
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Sarcoma de células de Langerhans
- Sarcoma a células dendríticas interdigitantes
- Sarcoma a células dendríticas foliculares
- Sarcoma a células dendríticas

Patogenia

Hay dos subdivisiones de estas células, 1) células procesadoras del antígeno corresponden a las células fagocíticas y 2) células presentadoras del antígeno, que corresponden a las células dendríticas (1).

La mayoría de estas células son derivadas de las stem-cell de la médula ósea, por lo cual comparten un origen común, sin embargo, los fagocitos mononucleares, su función primaria es remover los antígenos, siendo derivados de la sangre circulante pertenecen al pool de monocitos y migran para entrar a los órganos linfoides. Los macrófagos y las células dendríticas son derivadas de una célula común en la MO.

Pero los histiocitos o macrófagos no son células recirculantes y por eso la mayoría de los sarcomas histiocíticos se presentan como masas localizadas sin fase leucémica. Por lo tanto la actividad fagocítica no es un rasgo prominente de las histiocitosis malignas.

Existe un síndrome hematofagocítico que corresponde a una importante proliferación no neoplásica, que debe considerarse en el diagnóstico de la neoplasia histiocítica.

El síndrome hematofagocítico es más común de los síndromes proliferativos de los macrófagos, de hecho más común que las neoplasias histiocíticas conocidas como enfermedad de Robb-Smith, Rappaport, interpretó esta enfermedad como una derivación maligna de los histiocitos. El síndrome de hematofagocitosis, usualmente se ve en asociación con inmunodeficiencia u otras malignidades hematopoyéticas (2).

Este síndrome es patogénicamente relacionado a una excesiva producción de citocinas y quimocinas, capaces de estimular la fagocitosis de los mononucleares. La infección por virus de Epstein-Barr y otros virus precipitan una tormenta de citocinas, llevando a una descontrolada actividad macrófágica.

Por eso la fagocitosis en los tumores histiocíticos es rara, un proceso que muestra una gran hematofagocitosis corresponderá a un síndrome de hemato-hemofagocitosis (SHF) y no a una neoplasia de macrófagos.

El comportamiento clínico de los tumores histiocíticos y dendríticos son ampliamente variables. Tanto los histiocíticos y los de las células del sarcoma de células dendríticas tienen un curso clínico agresivo, con potencial diseminación. En contraste, los tumores dendríticos foliculares son generalmente localizados, con potencial invasión local y recurrencia, pero infrecuentemente metástasis a distancia.

Los tumores de células histiocíticas de Langerhans exhiben un amplio espectro que se correlaciona con el órgano comprometido y la edad del paciente.

Sarcoma Histiocítico

Este Sarcoma Histiocítico es una neoplasia rara (3), con un amplio margen de edad incluyendo infantes, niños y adultos, sin embargo, la mayoría de casos ocurre en adultos con una media de 46 años.

Cerca de 1/3 de casos presentan ganglios, cerca de un tercio en piel y 1/3 en sitios extranodales, siendo el más común el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes exhiben presentación sistémica. Los pacientes pueden presentarse con masas solitarias, pero comúnmente la presentación es sistémica.

La normal arquitectura del tejido es borrada por una proliferación de células tumorales que no se cohesionan. Esta proliferación puede ser monomorfa o más comúnmente polimórfica. El inmunofenotipo hay la expresión de uno o más marcadores histiocíticos, incluyendo CD68, (KPI, y más específicamente PG-M1) y otros.

El pronóstico es usualmente agresivo con muy pobre respuesta a la quimioterapia.

Histiocitosis de Langerhans

Esta neoplasia ocurre más frecuentemente en la infancia, con una predilección por los hombres con un ratio de 3.7/1.

Son reconocidos tres síndromes; a) Cuando la lesión es unifocal en la mayoría de los casos, granuloma eosinófilo, b) multifocal correspondiente a la enfermedad de Hand Schüller-Christian. c) Compromiso de varios sitios incluyendo a la MO enfermedad de Letter-Siwe (4).

Los pacientes con enfermedad unifocal usualmente son niños y adultos que frecuentemente presentan lesiones líticas en el hueso comprometido.

El inmunofenotipo es similar a las células normales de Langerhans en su expresión de CD1a y S-100 proteína. Son variablemente y débilmente positivas para CD45 y Cd48.

El pronóstico es generalmente relacionado con el número de órganos afectados, sin embargo, pueden ocurrir excepciones como la ausencia de lesiones óseas en presencia de compromiso multiorgánico es de pobre pronóstico, mientras que la presencia de múltiples lesiones óseas en las mismas circunstancias es marcador de buen pronóstico (5).

Sarcoma de Células de Langerhans

Este sarcoma es muy raro, con malignidad celular y se caracteriza por componente multiorgánico, incluyendo ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmones y MO. Tiene un amplio rango de edad, incluyendo adultos y niños con una media de 4/1, con predominio en mujeres a diferencia de la Histiocitosis de Langerhans (6). El fenotipo es igual que Histiocitosis de Langerhans, con consistente expresión proteína S-100 y CD1a. Este es un tumor sumamente agresivo.

Sarcoma a células dendríticas interdigitantes

Es un tumor extremadamente raro, los casos reportados han ocurrido en adultos con una edad media de 71 años, no hay predilección por sexo. Su presentación muestra una amplia variación, aunque el compromiso de un ganglio involucra a la mayoría de los casos, generalmente la masa tumoral es asintomática, pero puede existir sintomatología sistémica como fatiga, fiebre y sudoración nocturna.

El inmunofenotipo expresan proteína y vimetina con CD1a-S-100 débilmente positivo CD68 lizosima y CD45.(7).

El pronóstico es variable porque puede ser benigno localizado a ampliamente diseminado el cual es letal.

Sarcoma a Células Dendríticas Foliculares/Tumor

Es un tumor muy raro pero puede ocurrir en asociación con enfermedad de Castleman, precediendo al tumor o las dos lesiones pueden ocurrir simultáneamente, presentándose de 2/3 de casos como tumor de los ganglios linfáticos, los ganglios cervicales son los más afectados, pero puede extenderse a las otras regiones ganglionares.

El inmunofenotipo Cd21, CD35, y CD23 y variablemente positivos para proteína S-100, Cd48, Cd45, Cd20 (8).

Su comportamiento es indolente, la mayoría de los pacientes son tratados con cirugía, con o sin quimioterapia o radioterapia. La recurrencia ocurre en el 40 a 50% de casos.

Sarcoma a Células Dendríticas

Estetipo de tumor es extremadamente raro, por tal motivo se le conoce como sarcoma indeterminado.

Bibliografía

1. Jaffe ES. Malignant histiocytosis and lymph nodes and related organs In. Jaffe ES. 2a ed. W.B Saunders Co. Philadelphia 1996:560-593.
2. Risdail RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated a hemophagocytic síndrome: a benign histiocytic proliferation distinct for malignat histiocitosis Cancer 1979; 44: 993-1002.
3. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Norton AJ, et al. True histiocytic lymphoma a morphologic, immunohistochemical and molrculat genetic study of 13 cases. Am J Surg Pathol 1998; 22:1388-1392.
4. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years Am J Surg Pathol1996: 20: 519-552.
5. Greenberger JS, Crocker AC, Water G, Jaffe N, Csady JR. Results of treatment of 127 patients whit systemic histiocytosis(yndrome Letter-Siwe, Hand Schuller –Christian and multifocal eosinofilic granuloma). Medicine 1981; 60: 311-338.
6. Ben Ezra J, Bailey A, Azumi N, et al,Rappaport H (1991).Malignant histiocytosis X. A distinct clinopathologic entity. Cancer 1991; 68: 1050-1060.

7. Miettinen M, Fletcher CD, Lasota J. Tru histiocytic lymphoma of small intestine. Analysis of two S-100 protein-positive cases with features of interdigitating reticulum cell sarcoma Am J Clin Pathol 1993; 100:285-292.

8. Chan JK, Tsang WY, Ng CS. Follicular dendritic cell tumor and vascular neoplasm complicating hyaline vascular Castleman's disease. Am Surg Pathol 1994; 18: 517-525.

Título XVI. Gamopatías Monoclonales

Introducción

Las gamopatías monoclonales representan un grupo de trastornos hematológicos, correspondientes a la clona de linfocitos de tipo celular B funcionalmente madura, (incluidas dentro de los linfomas) productora de una inmunoglobulina o un fragmento de ella, detectable en el suero y en orina, que se le designa como componente M. Las inmunoglobulinas del suero normal corresponden al grupo heterogéneo de proteínas que tienen actividad de anticuerpos, la concentración de inmunoglobulinas en el suero normal, reflejan la experiencia de su exposición a los antígenos. Este rango normal difiere en las diversas poblaciones y crece con la edad, mostrando más notoriedad en los primeros años de la vida.

Existen cinco clases de inmunoglobulinas que son IgG, IgA, IgD, IgM, IgE, existiendo subclases de IgG cuatro, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4; dos de IgA, IgA1, IgA2 y tres de IgM; IgM1, IgM2, IgM3. La IgA es dímero y la IgM es pentámero tabla n°1.

La estructura de las inmunoglobulinas está dada por dos clases de polipéptidos, denominados cadenas pesadas y ligeras, una molécula tiene dos cadenas pesadas y dos ligeras. La porción de las dos cadenas pesadas juntas, son las que se unen a la célula por la porción (Fc) y la otra porción separadas se unen al antígeno (Fab). Presentando la molécula dos porciones, la que se une al antígeno corresponde a la porción variable, en relación a las múltiples exposiciones antigénicas y la otra constante es la que va unida a las células.

Las inmunoglobulinas están constituidas por cinco cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, las pesadas son gamma, alfa, mu, delta, epsilon y las ligeras kappa y lambda. Cada inmunoglobulina tiene un solo tipo de cadenas pesada y un tipo de cadena ligera ya sea lambda o kappa, la frecuencia con la que están presentes las cadenas ligeras son de dos kappa por una lambda (2K/1L).

Clases de cadenas

- Pesadas: Gamma, Alfa, Mu, Delta y Epsilon (Gen 14)
- Ligeras: Kapa y Lamda
- Radio: 2K/ 1L.

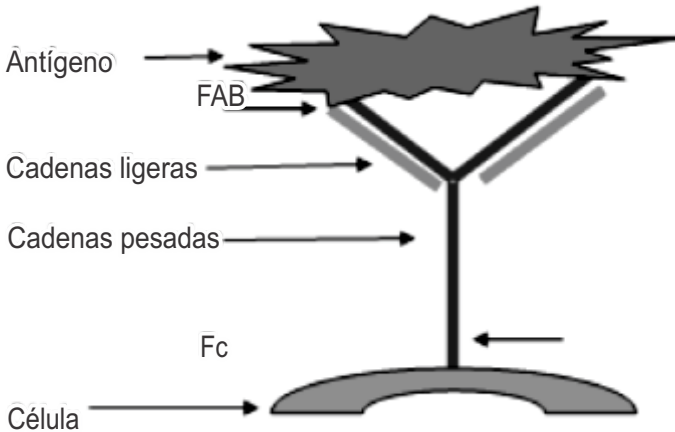
Clases y subclases de inmunoglobulinas

Clases	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Sub Clases	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2	IgM1, IgM2, IgM3		

Tabla n°1

Concentracion normal de inmunoglobulinas

IgG	600 a 1,500mg/dl	IgG 1	70 %
IgA	60 a 290mg/dl	IgG2	24 %
IgD	3mg/dl	IgG3	3.5 %
IgE	0.05mg/dl	IgG4	2.5 %
IgM	50 a 200mg/dl		



Representación de la inmunoglobulina

Clasificación de las gamopatías monoclonales

- I. **Gamopatías de significado indeterminado (GMSI)**
- II. **Gamopatías de origen benigno**
 - 1.) Pasajera después de trasplante de MO
 - 2.) Pasajera después de proceso inflamatorio
- III. **Gamopatías malignas**
- IV. **Gamopatía monoclonal de significado indeterminado**

La GMSI es definida por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero de tipo IgG, IgA o IgM, cadenas ligeras y en la orina; ausencia de enfermedad maligna, pero considerada como de significado premaligno entre personas de 50 años o de mayor edad. La frecuencia determinada por medio de la electrofóresis es de 1% encima de los 25 años, 3% sobre los 70 años y cerca del 10% encima de los 80 años (1).

En un trabajo publicado por Kyle y col, sobre un grupo de 21,463 personas, de 50 años de edad o mayores, la gamopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) fue encontrada en el 3.2% de estas personas. Los grados ajustados a la edad fueron más elevados en 4.0% para hombres versus 2.7% para mujeres. La prevalencia fue de 5.3% para los 70 años y 7.5% para los 85 años o más (2).

Los criterios para el diagnóstico de GMSI son los siguientes: componente monoclonal en suero para IgG < 3.5 g/dl, IgA < 2.0 g/dl, proteinuria de Bence-Jones < 1.0 g/24 h.

Plasmocitosis en MO < de 10 %, no lesiones óseas, no hipercalcemia, no lesiones osteolíticas, no síntomas en general.

Curso y pronóstico, según Kyle (3) sobre un grupo de 241 pacientes portadores de GMSI, seguidos entre 24 y 38 años, cerca del 25 % de los pacientes no progresan, pero en este grupo puede observarse un incremento del valor inicial de la inmunoglobulina, sin embargo, estos pacientes se estabilizan y no desarrollan patologías relacionadas, cerca del 50% fallecen por causas no relacionadas y el grupo restante de 25 %, desarrollan mieloma, macroglobulinemia, amiloidosis y en menor proporción enfermedades linfoproliferativas.

Los pacientes con valores menores del componente monoclonal, ausencia de delección del cromosoma 13, y menor número de células plasmáticas tienen una menor probabilidad de desarrollar MM (4).

También el inmunofenotipo, en relación a la proporción de células CD19/CD56, diferencia las células de MM y del GMSI (5) la reciente demostración de telómeros cortos en las células del MM y telómeros largos en las células plasmáticas normales, puede ayudar a distinguir cuando al GMSI tiene propensión a progresar a enfermedad (6).

Gamopatias Malignas

Mieloma múltiple (MM)

Variantes:

- I. Mieloma no secretor
- II. Mieloma indolente
- III. Smoldering mieloma
- IV. Leucemia a células plasmáticas
- V. Plasmocitoma
 - 1) Plasmocitoma solitario de hueso
 - 2) Plasmocitoma extramedular
- VI. Linfoma Linfoplasmático-Macroglobulinemia de Waldenstrom

Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas

- VII. Amiloidosis primaria
- VIII. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
- IX. Mieloma osteoesclerótico /síndrome de POEMS)
- X. Enfermedad por cadenas pesadas: Gama, MU y Alfa

Mieloma Múltiple (MM)

El MM está asociado con una constelación de manifestaciones que incluyen lesiones osteolíticas, alteraciones de metabolismo óseo, anemia e inmunosupresión, por la pérdida de la función normal de las stem-cell hematopoyéticas, y daño en los órganos debido a la secreción de la inmunoglobulina monoclonal (7).

El Mieloma Múltiple es una neoplasia de las células plasmáticas B, células que producen cantidades anormales de una inmunoglobulina monoclonal o fragmentos de la misma, pero lo que sí permanece en forma controversial es si todos los casos de MM proceden de una GMSI.

La incidencia en el Perú de MM según el INEN es de 4/100,000/año.

El MM causa síntomas clínicos, por la presencia de la masa tumoral, pero estas manifestaciones clínicas son de un espectro que va desde el MM indolente, de formas solitarias medulares y extramedulares a formas altamente agresivas.

El MM representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres, y el 10% de los tumores hematopoyéticos. La edad media al diagnóstico es a los 65 años, ocasionalmente puede ocurrir en la segunda década de la vida.

Etiología y patogénesis

Cerca del 40% de los casos de MM tienen translocación que involucra el locus de la cadena pesada (8). Casi el 50 % tienen la delección del cromosoma 13, el cual está relacionado con una pobre sobrevida (9).

La exposición a la radiación y a químicos son asociados con un incremento de la incidencia de MM. Estudios realizados en sobrevivientes después de 20 a 30 años de la explosión atómica de Hiroshima, han encontrado un incremento en la incidencia de esta enfermedad, al igual que en los que están expuestos a insecticidas órgano-fosforados (10), probablemente la patogenia tenga que ver con el problema del sistema inmune que se hace evidente con el avance de la edad.

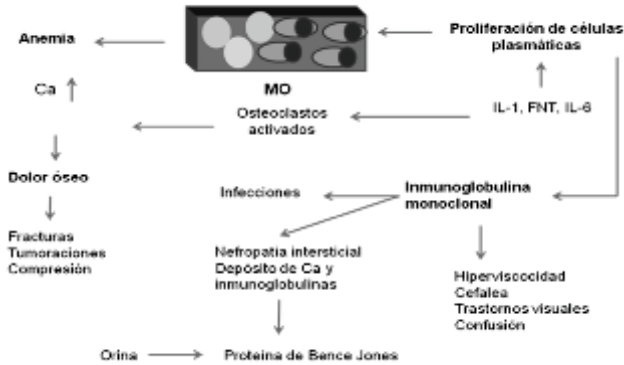
Hay en el MM aumento de secreción de IL-6, IL-1, TNF alfa (factor de necrosis tumoral) y/o TNF-beta (11). Se encuentra DNA hiperdiploide en 80% de casos, es común la trisomía o monosomía, translocación de 14q32, en el 40% de pacientes (12) Monosomía del 13 o 13q, están presentes en 15 a 20 %, oncogenes de mutación de RAS en el 30%, exceso de proteína myc, en más del 80%. Antiapoptosis BCL-2, expresado en células plasmáticas normales y malignas. Con inmunofenotipo de inmunoglobulina monoclonal CD11b+, CD19+ CD45+, CD 56+, Cd38+.

Cuadro clínico

El diagnóstico aún en pacientes con MM sintomático puede tardar en ser diagnosticado, los pacientes se pueden quejar de persistentes dolores en la espalda, infecciones recurrentes, inexplicable hiperproteíнемia y anemia moderada y pasar meses sin llegar al diagnóstico.

El paciente puede presentar síndrome nefrótico, hemorragias y neuropatía periférica. El dolor es el síntoma más característico, que suele presentarse en el 70 % de casos como consecuencia de una compresión vertebral, fractura en los sitios de osteopenia y más típicamente en las lesiones líticas, producidas por una excesiva actividad osteoclástica, ejercida por un incremento de IL-6, IL-1-B, TNF-B (13)(14).

Fisiopatología del mieloma múltiple



Las lesiones osteolíticas se localizan con la siguiente frecuencia: cráneo, costillas, columna vertebral, pelvis, y extremidades proximales.

El dolor localizado puede ser también inducido por el crecimiento del tumor en forma regional, comprimiendo el cordón espinal o las raíces de los nervios y también por el depósito de amiloide en diferentes sitios anatómicos "síndrome de túnel carpal" (arco osteofibroso para el nervio mediano y los tendones flexores, formado por el ligamento o retináculo trasverso y los huesos del carpo), se observan infecciones recurrentes en el MM, frecuentemente corresponden a procesos infecciosos respiratorios de tipo neumocócico, el mecanismo por el cual se producen no es muy claro. La nefropatía ocurre cuando la capacidad de absorción tubular de las cadenas ligeras es sobrepasada, lo que da como resultado nefritis intersticial, con cilindros de cadenas ligeras.

La segunda causa más común de nefropatía es la hipercalcemia con hipercalcúria, llevando a disminución del volumen y azotemia prerenal, con depósito en los túbulos contribuyendo a la nefritis intersticial.

La amiloidosis se asocia con la proteinuria de cadenas ligeras, usualmente se presenta como síndrome nefrótico que a la larga lleva a falla renal. La amiloidosis es más frecuente en pacientes con proteinuria lambda más que kappa. El compromiso tumoral de riñón es infrecuente, pero debe ser sospechado cuando hay agrandamiento renal, sin embargo, éste podría deberse a la amiloidosis.

La enfermedad extra-ósea, aunque es rara al diagnóstico, es observada con mayor frecuencia con el tiempo de duración de la enfermedad, pudiéndose encontrar hepatomegalia en el 13 %, esplenomegalia en el 4% y mucho más raro es la presencia de adenopatías.

Las neuropatías son generalmente causadas por el crecimiento del tumor, comprimiendo el cordón espinal o nervios periféricos. Las polineuropatías son observadas con depósito de amiloide perineural o perivascular (vasa nervorum).

La hiperviscosidad se puede encontrar en el 10% de MM, los MM de tipo IgA, tienen más probabilidades de desarrollar hiperviscosidad, que los MM IgG, debido a que la molécula de IgA corresponde a un dímero, casi 1/4 de estos pacientes pueden tener síntomas relacionados con la hiperviscosidad.

El sangrado ha sido reportado en un 15% en pacientes con MM IgG y en 30 % de MM IgA. Este problema puede ser debido a un amiloide perivascular y/o a coagulopatía adquirida, la trombocitopenia es rara a pesar del compromiso de la MO, es rara.

Las inmunoglobulinas en su porción FAC se pueden unir a la fibrina en el proceso de coagulación, impidiendo la polimerización de la fibrina. Otros pacientes pueden presentar enfermedad tromboembólica, pudiendo ser portadores de estados hipercoagulables.

Diagnóstico

Se han establecido criterios diagnósticos, aunque en la mayoría de los casos, la lesión ósea, anemia, componente monoclonal en suero y orina, y la plasmocitosis en MO establecen el diagnóstico, en otros casos puede ser necesario utilizar los criterios diagnósticos los que se agrupan según cuadro siguiente:

Diferencia entre gamopatía monoclonal de significado indeterminado y MM

	M.M	GMSI
Tamaño del Clon	Grande	Mediano
Inmunoglobulinas	2.5 g	< 2.5
Proliferación	Progresiva	Persistente
Estructura anormal de Ig	Frecuente	Rara
Destrucción ósea	Presente	Ausente
Síntomas	Presentes	Ausentes
Cels. Plasmáticas en MO	Abundantes	< 10%

Criterios mayores y menores:

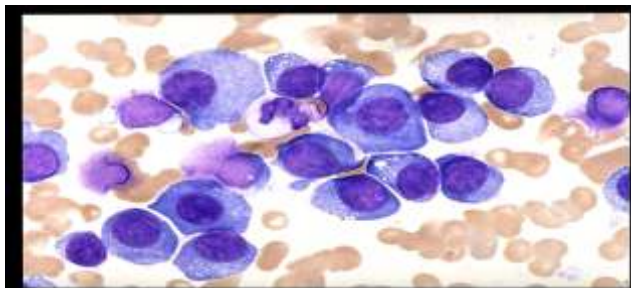
Los criterios mayores son:

- Plasmocitoma en biopsia de tejidos
- MO plasmocitosis > de 30 %
- Pico monoclonal
- 3,5g/dl para IgG
- 2 g/dl para IgA
- 1g/24 h en orina de cadenas ligeras

Criterios menores

- MO. Plasmocitosis entre 10 y 30%
- Pico monoclonal menor que lo anterior
- Lesiones líticas de huesos
- IgM <0.05 g/dl, IgA <0.1g/dl, o IgG <0.6g/dl.

Se establece el diagnóstico con 1 criterio mayor + 1 menor o tres menores



Células de mieloma múltiple

Evaluación inicial

En el hemograma, además de la anemia se constata la formación de rouleaux (aglutinación de los hematíes en pila de monedas), velocidad de sedimentación muy incrementada por el aumento de las inmunoglobulinas, proteínograma electroforético con pico monoclonal, radiografía cráneo con lesiones osteolíticas en sacabocado y proteinuria de Bence-Jones (corresponde a cadenas ligeras).

Después de constatar el pico monoclonal, se procede a identificar a través de la inmunoelectroforesis o inmunofijación el tipo de inmunoglobulina monoclonal. El 60 % de MM tienen IgG mayor de 3.5 g/dl, el 20% IgA mayor de 2g/dl, el 20 % corresponde a cadenas ligeras, 1% de los MM son no secretores y los MM, IgD, IgE, IgM son raros al igual que los biclonales.

En la MO es posible encontrar células plasmáticas con variable grado de madurez, algunas con nucléolo y citoplasma escaso, tales plasmablastos, tienden a incrementarse con la progresión de la enfermedad. Existiendo abundante producción de IL-1, IL-6, y TNF-B.

Factores pronósticos

Los pacientes con MM tienen una supervivencia que varía entre 2 a 5 años, con un extremo inferior de pacientes que fallecen poco tiempo después del diagnóstico y el extremo superior, que corresponden a unos pocos que alcanzan 10 años o más (15).

En 1975, Durie y Salmon (16) introdujeron el estadiaje para el MM, en tres niveles.

• Estado III. Alta masa tumoral ($> 1.2 \times 10^6/m^2$)

Las siguientes anormalidades deben de estar presentes:

- Hb $< 8,5g\%$, hto $< 25\%$
- Ca $> 12mg\%$
- Altos niveles de inmunoglobulina
- IgG $> 7 g/dl$
- IgA $> 5 g/dl$
- Proteína de Bence -Jones $> 12g/24h$
- 3 lesiones líticas en hueso

-
- **Estadio I Baja masa tumoral (<0.6 x 10⁷/m²)**
 - Hb > 10.5g%, Hto > 32 %
 - Ca normal
 - Bajos niveles de inmunoglobulinas
 - IgG < 5g/dl
 - IgA < 3 g/dl
 - Bence Jones < 4 g/24h
 - No lesiones óseas ni osteoporosis
 - **Estadio II Masa tumoral intermedia (0.6-1.2 x 10⁷/m²)**

Todos los pacientes que no califican para estadios I y III son considerados intermedios

También se tiene en cuenta para valorar el pronóstico si existe falla renal. No falla renal (creatinina <2mg/dl), Falla renal (creatinina > 2mg/dl).

No todos los autores están de acuerdo con su validez pronóstica dentro del estadiaje, sin embargo, es utilizada.

Hay otros factores pronósticos a considerar como la Beta-2 microglobulina, la proteína C reactiva, el estado citogenético, como la delección parcial o total del cromosoma 13 y anomalías del 11.

Los recientes avances en citogenética molecular, han identificado la translocación primaria que involucra el locus de la cadena pesada, 14q32 en el 40% de pacientes (17).

De acuerdo al Consenso del grupo de trabajo en genética del mieloma, la hiperdiploidia y t(11;14)(q13,q32) positivos se asocian con buen pronóstico, mientras los que no tienen hiperdiploidia son a menudo asociados con translocación t(11;14) y delección del cromosoma 13, les dan un pronóstico sombrío. (18).

Sin embargo, no ha sido abandonado el estado de la función renal, el grado de anemia, el nivel de Ca sérico, como factores pronósticos.

Tratamiento de mieloma múltiple

En 1962, Bergsagel y col (19) introdujeron los gluco-corticoides y el melfalan oral en el tratamiento de MM, sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios porque se obtuvo una remisión completa de menos del 5%, con un 50% de respuestas, pero la sobrevida no excedió de los tres años.

Posteriormente, se ha usado la poliquimioterapia (20) consiguiendo un aumento en la tasas de respuestas, pero no una prolongación significativa de la sobrevida comparada: con melfalan + prednisona, pero los resultados no fueron superiores al tratamiento anterior.

Luego se introdujo el melfalan EV, con el inconveniente de una excesiva mortalidad debido a la acción prolongada de la mielosupresión, lo que fue corregida por la administración de MO autóloga, tomada de pacientes en remisión (21) (22).

Estudios de auto trasplante en fase 2, en pacientes con MM recién diagnosticados, han reportado remisiones entre 30% y 40%, con una sobrevida media de 4 a 5 años (23).

Otro tipo de tratamiento utilizado es la talidomida, cuyo empleo y eficacia en MM refractarios fue comunicado en 1999 por Singhal y col (24), con dosis de 800mg por día, con un grado de respuesta en 1/3 de pacientes, sin embargo, en los pacientes con anomalías citogenéticas, aún con el uso de la talidomida no se logra mejorar el pronóstico.

El gran inconveniente del uso de la talidomida es la neuropatía periférica que afecta al 50% a 80% de los pacientes, pero puede combinarse con quimioterapia, por su carencia de mielosupresión.

El trasplante alogénico tiene el inconveniente de la histocompatibilidad, solo 1 de 7 pacientes con MM pueden ser beneficiado con el trasplante alogénico de un hermano, pero con un resultado de una severa enfermedad de injerto contra el huésped (GVHD), de infecciones oportunistas, y un 48 % de mortalidad en los primeros 100 días post trasplante (25).

Pero el tratamiento que ha sido considerado como estándar para el MM, es la terapia con células autólogas stem-cell periféricas, con dosis altas de melfalan, porque induce entre 40% y 50 % de remisiones completas. (26).

Variantes de MM

Plasmocitoma solitario

Es un plasmocitoma único que puede localizarse en el tejido óseo, generalmente en la columna vertebral, en los huesos largos de las extremidades y en los tejidos blandos, los plasmocitomas extra óseos se hallan frecuentemente en la submucosa del tracto superior respiratorio y tracto gastrointestinal. La edad media de presentación es menor que la de MM. Corresponden al 5% de las neoplasias a células plasmáticas.

El plasmocitoma óseo presenta: dolor óseo, fracturas patológicas, la localización en la columna producirá cuadros neurológicos caracterizados por paresias o tetraparesias, el plasmocitoma puede ser la primera manifestación de MM, lo que puede ocurrir entre 45% a 70% de los casos.

Desde el punto de vista del diagnóstico el plasmocitoma solitario presenta una lesión radiológica en el sitio de localización del tumor. La biopsia muestra histología a células plasmáticas, ausencia de anemia, hipercalcemia o compromiso renal.

Los componentes monoclonales son bajos o ausentes, la inmunoglobulina presente con mayor frecuencia es la IgD, seguida por IgG e IgM. La beta-2-microglobulina es normal < 3.5 mg/dL.

El pronóstico suele ser mejor que el de MM, con una supervivencia de 10 años.

El tratamiento se realiza con radioterapia, el componente monoclonal desaparece después del tratamiento. (27) (28).

Los plasmocitomas extraóseos, constituyen el 3% a 5% de todas neoplasias a células plasmáticas, los paciente tienen una edad media de 55 años y aproximadamente el 80% tienen localización en el tracto respiratorio, pero pueden tener otras localizaciones.

El tratamiento al igual que los MM óseos, son sometidos a radioterapia, con una recurrencia de 25% y pueden transformarse en MM 15%.

Leucemia a células plasmáticas

La leucemia a células plasmáticas ocurre raramente en el MM, solo un 2% y es definido cuando exceden las células plasmáticas en sangre periférica de 2×10^9 litro.

Podemos decir que hay una LCP primaria que aparece de novo y corresponde al 60% de los casos y la otra que se presenta en el 40 % de los casos de MM, que generalmente aparece en las formas terminales, lo que representa el 2% de todos los casos de MM. Es más frecuente en los casos de cadenas IgE, IgD poco frecuente en MM, IgG o IgA. El diagnóstico se basa en una leucocitosis, con más de 20% de células plasmáticas en sangre periférica (29)

En la citogenética, se puede encontrar anomalías numéricas y estructurales como monosomías de los cromosoma 13 y 7, la presencia de la monosomía 13 es un dato de mal pronóstico (30).

El curso de la LCP es mucho más agresivo que el MM, los pacientes además de la anemia severa, la mayoría de síntomas clínicos del MM son vistos en esta enfermedad, pero lesiones osteolíticas y dolor óseo son menos frecuentes, presentan hepatoesplenomegalia, adenopatías, trombocitopenia, hipercalcemia e insuficiencia renal, el pronóstico es malo, con un tiempo de sobrevida de 6 meses, el tratamiento debe ser con poliquimioterapia.

Mieloma no secretor

Casi 1% de los pacientes corresponden a MM no secretor, se define bajo estos términos porque las células plasmáticas que producen la inmunoglobulina no la secretan, por tal motivo no se puede detectar el componente monoclonal sérico o urinario, pero IgG celular monoclonal está presente en las células plasmáticas las manifestaciones clínicas son similares a la del clásico MM y además la MO presenta la plasmocitosis (31). Existen dos variantes clínicas el mieloma indolente y el smoldering.

Mieloma indolente

Kyle y Greipp en 1980 describieron el MM indolente (32), estos pacientes son asintomáticos y existen los siguientes criterios para establecer su diagnóstico.

- Lesiones óseas <4, no fracturas, compresiones, el componente M es intermedio
- Nivel de IgG < de 7g/dl
- Nivel de IgA < 5g/dl
- No síntomas
- Hemoglobina > 10g%
- Ca normal
- Creatinina < 2mg/dl
- No infecciones

Estos pacientes pueden permanecer estables, sin requerir tratamiento por muchos años, sin embargo muchos de ellos terminan como MM o amiloidosis.

Mieloma Smoldering

Estos pacientes tiene niveles altos del componente M y en la MO la plasmocitosis es discreta, llenan los mínimos criterios para el diagnóstico de MM, pero son asintomáticos y no tienen lesiones óseas u otros rasgos del MM, incluyendo anemia, insuficiencia renal o hipercalcemia, permanecen asintomáticos por años y no requieren tratamiento al menos si no hay progresión de la enfermedad (33).

	C.M.S.I	S.M.M	M.M.I
MO, plasmocitosis	<10%	10 a 30%	>30%
Componente M	IgG <3.6, IgA <2	IgG <3.5, IgA >2	IgG 3,5 a 7, IgA 2 a 5
Lesiones líticas	Ninguna	Ninguna	< 3
Síntomas/infección	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Tabla comparativo entre
 CMSI: Gamopatía de origen indeterminado
 SMM: Smoldering Mieloma
 MMI: Mieloma múltiple indolente

Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas

Amiloidosis

La amiloidosis es una enfermedad de frecuencia rara, que es el resultado de una acumulación de proteínas de amiloide en los tejidos en forma sistémica o localizada. La proteína del amiloide es definida por su resistencia a la proteólisis y son proteínas relativamente pequeñas con un pm entre 4,000 y 25,000, las proteínas precursoras de amiloide, secretadas en estado soluble se vuelven insolubles al ser depositadas en los tejidos.

Existen varios tipos de amiloidosis, históricamente fue clasificada de acuerdo a los rasgos clínicos o patológicos de las enfermedades asociadas. Así, la forma secundaria acompañaba a procesos inflamatorios crónicos, todos los otros tipos, excepto la que se presenta con el MM, fueron denominados primarios, en el sentido idiopático.

Sin embargo, algunos investigadores han llamado la atención a la similitud entre amiloidosis primaria y las relacionadas con el MM.

Existen actualmente 19 proteínas identificadas como precursores amiloides. Por eso la clasificación actual está basada en las características químicas de componente fibrilar, usándose en su clasificación etiológica el componente de la proteína fibrilar depositada, las subunidades estructurales de las proteínas del amiloide son fragmentos fibrilares de las cadenas ligeras o pesadas y de otras proteínas, produciendo alteraciones de los órganos comprometidos (34).

La amiloidosis es un trastorno de las células plasmáticas, con una pequeña población de células plasmáticas en la MO. Desde que el amiloide, está compuesto de cadenas monoclonales ligeras y pesadas. El screening por electroforesis, es inadecuado desde que el 20% de los pacientes con amiloidosis no tienen una inmunoglobulina intacta o poseen un nivel muy bajo del componente monoclonal, como para evidenciar el pico monoclonal es indispensable la investigación en orina (35), cuando el suero y la orina de los pacientes con amiloidosis se estudiaban por inmunofijación, se detectan en cerca del 90%, cadenas ligeras monoclonales. Con la coloración para la grasa, en las biopsias es posible detectar el 73% y en la MO el 72% de los casos de amiloidosis.

Se calcula que la amiloidosis tiene una incidencia de 8 x 1'000.000/año. Los síntomas clínicos más frecuentes son fatiga 62%, adelgazamiento 52%, síndrome nefrótico 30%, hepatoesplenomegalia 23%, falla cardíaca congestiva 22%, el depósito en el corazón ocurre en el intersticio a lo largo del sistema de conducción, causando disfunción diastólica, falla cardíaca congestiva y arritmias, síndrome del túnel carpal en el 20% (El túnel carpiano es un pasadizo estrecho y rígido del ligamento y los huesos en la base de la mano, que contiene el nervio mediano y tendones). El techo del túnel está formado por el ligamento retináculo flexor, a través del cual discurren 4 tendones del músculo flexor común superficial de los dedos y 4 tendones del músculo flexor común profundo de los dedos de la mano y el tendón del músculo largo del pulgar), neuropatía sensitiva, como consecuencia del depósito del amiloide en los nervios periféricos en el 16 %, macroglosia y compromiso digestivo. Puede ocurrir sangrado por incremento de la fragilidad de los vasos, debido al depósito de los lípidos o uniéndose al factor X. Cerca del 15% de pacientes con mieloma múltiple presentan amiloidosis, teniendo estos pacientes peor pronóstico que el paciente que solo tiene mieloma.

El tratamiento se realiza con dosis elevadas de melfalan, seguido por trasplante periférico de stem-cell autólogos, y es considerado como el mejor tratamiento (36).

Síndrome de POEMS (Mieloma osteoesclerótico)

El síndrome de "POEMS" es el desorden paraneoplásico, asociado a discrasia por células plasmáticas y se define por la presencia de neuropatía periférica crónica y progresiva, con compromiso motor que sigue al sensitivo, componente monoclonal y otros rasgos paraneoplásicos, los cuales incluyen organomegalia fundamental hepatomegalia que es palpable en la mitad de casos, la esplenomegalia, la adenomegalia no son rasgos comunes, endocrinopatías siendo dentro ellas el hipogonadismo y alteraciones tiroideas, enfermedad de Castelman, cambios en la piel, papiledema, edema, ascitis y trombocitosis (36).

Ocurre predominantemente en adultos, constituyendo el 1 a 2% de de las gamopatías monoclonales, algunos casos son asociados con el sarcoma de Kaposi herpes virus 8. Las lesiones óseas pueden ser de dos tipos: una forma esclerótica y otra esclerótica más lítica.

Se encuentran valores elevados de los factores de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), de las interleukinas: IL-1b, IL-6, FNT-a.

La hemostasia presenta alteraciones como incremento de fibrinopéptido A, complejos trombina antitrombina. En la electroforesis, el pico monoclonal es pequeño generalmente menor a 3gr/dL, la inmunoglobulina puede ser IgG o IgA, pero casi siempre a predominio de cadenas lambda.

El mayor rasgo clínico es el síndrome crónico de polineuropatía, con predominio motor, distales, simétricos y progresivos, produciéndose pérdida ponderal y atrofia muscular existiendo los siguientes criterios para su diagnóstico.

- **Criterios mayores**

- Polineuropatía
- Componente monoclonal células plasmáticas

- **Criterios menores**

- Lesiones óseas escleróticas
- Enfermedad de Castleman
- Organomegalia o linfopatia
- Edema (efusión pleural, ascitis)
- Endocrinopatías Adrenal, tiroides, pituitaria, gonadas, paratiroides, páncreas)
- Cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis)
- Papiledema

Tratamiento

Radioterapia, en aquellos pacientes con una lesión dominante ostoesclerótica.

Agentes alquilantes: melfalan o ciclofosfamida, en combinación con prednisona, obteniendo una mejoría en el 40% de pacientes (37) (38). Alcanzando el 60% 5 años de sobrevida (39)

Linfoma Linfoplasmático, Macroglobulinemia de Waldenstrom

La Macroglobulinemia de Waldenstrom es el resultado de la proliferación de linfocitos B, que muestran maduración a células plasmáticas, constituyendo en la MO un infiltrado linfoplasmático, con síntesis de IgM monoclonal.

La REAL (Revised European American Lymphoma) y la WHO consideran a esta entidad como linfoma linfoplasmático óseo (40).

Epidemiológicamente, corresponde al 2% de todas las malignidades hematológicas, la incidencia se sitúa en 0.5 casos nuevos por 100,000 habitantes, la incidencia es más elevada en caucásianos que en afroamericanos, estos últimos solo representan el 5% de todos los casos.

Al igual que el MM, la edad media es de 65 años, en cuanto al sexo hay ligero predominio en hombres, los factores genéticos parecen importantes en el desarrollo de la enfermedad.

En la citogenética es posible encontrar pérdidas numéricas en los cromosomas 17, 18, 19, 20, 21, 2, X y Y. Encontrándose ganancias en los cromosomas 3, 4 y 12, delección del cromosoma 6q, acompañando 6q21-22, que ha sido observadas en el 40 a 90% (41) (42). Todas las células expresan IgM monoclonal, variable porcentaje expresan IgD de superficie.

El perfil inmunofenotipo de las células linfoplasmáticas expresan CD19, CD20, CD22, CD79 y FMC7.2 (43)

Clínica

La Macroglobulinemia de Waldenstrom o linfoma linfoplasmático óseo es una enfermedad de la edad adulta, con una media de 65 años y rango entre 25 y 92.

El tumor comúnmente involucra a la MO, ganglios linfáticos, bazo y la sangre periférica puede también estar comprometida, ocurren infiltrados extraganglionares.

Los síntomas son usualmente vagos y no específicos, los más comunes son debilidad 66%, anorexia 25%, neuropatía periférica 24 % , que puede presentarse como neuropatía sensitiva o mononeuropatía, baja de peso 17%, fiebre 15%, fenómeno de Raynaud 11%, hepatoesplenomegalia 20%, siendo la esplenomegalia masiva, linfadenopatía 15%, púrpura 9%.

La presencia de fenómeno Raynaud y síntomas debidos a neuropatía periférica pueden preceder por muchos años a la sintomatología de la MW.

Hiperviscosidad

Los pacientes que presentan hiperviscosidad generalmente tienen sintomatología cuando la viscosidad de la sangre excede 4 centipoises, casi el 20 % de los pacientes presentan el síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por fatiga, alteraciones neurológicas como cefalea, vértigos y neuropatías, alteraciones oculares que pueden llegar a pérdida de la visión y en el fondo del ojo, se aprecian distensión y tortuosidades de las venas retinianas, microaneurismas, papiledema, hemorragias, sangrado mucoso y disturbios mentales.

Las paraproteínas también producen alteraciones de la hemostasia, impidiendo la función plaquetaria con déficit de la función de los factores VIII, V y VII.

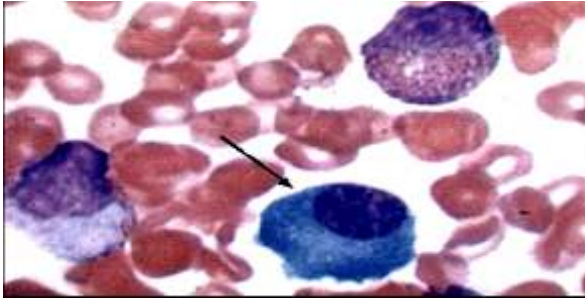
Hallazgos de laboratorio

- Hemoglobina < 12g%
- Leucocitos < 3,000
- Plaquetas < 100,000 xmm³
- Formación de: Rouleaux (formación de pila de monedas de los hematíes).
- Velocidad de sedimentación: muy incrementada.
- IgM monoclonal > 3g/dl
- Relación kappa/lambda 8/20
- Proteinuria de Bence Jones 38 %
- Beta-2-microglobulina > 3 mg/L
- Viscosidad relativa del suero > 4, en 17 %

En la macroglobulinemia cuando se trata de MO seca se debe proceder a la biopsia. El cuadro medular es de un infiltrado linfoplasmocitoide tipo nodular 47 %, constituido por linfocitos y células plasmocitoides y de tipo intersticial nodular 42%, con pequeños linfocitos predominando las células plasmáticas maduras y mast cell, y polimorfismo en el 11%, caracterizado por un amplio espectro celular incluyendo pequeños linfocitos, células plasmocitoides e inmunoblastos con figuras mitóticas.

Tratamiento

Se puede emplear clorambucil, fludarabina y ritumab, talidomida, melfalan y melfalan con trasplante autólogo de stem-cell hematopoyéticas (44).



Célula Linfoplasmática

Enfermedades por cadenas pesadas

Las enfermedades por cadenas pesadas son enfermedades raras proliferativas de las células B, con variado grado de malignidad, correspondiendo al 1% de las discracias por células plasmáticas (45), caracterizándose por la producción de inmunoglobulinas monoclonales, en las cuales las cadenas pesadas están desprovistas de cadenas ligeras. Se han descrito las siguientes enfermedades por cadenas pesadas: enfermedad de Franklin, (por cadenas pesadas gamma), enfermedad de Seligmann (por cadenas alfa), enfermedad de Forte, (por cadenas mu) y enfermedad de Vilpo (por cadenas delta), el diagnostico es difícil, debido a la poca cuantía del componente monoclonal, pero se establece por inmunoelectroforesis o inmunofijación.

Enfermedad de Franklin (gamma)

Es una neoplasia linfoproliferativa la que produce una cadena gamma truncada, la cual pierde los sitios de unión para las cadenas ligeras y por lo tanto no se forma una molécula completa de inmunoglobulina.

En 1964 Franklin describió esta enfermedad (46), la etiología es desconocida, pero los procesos infecciosos pueden jugar algún papel, existe una fuerte asociación, con enfermedades autoinmunes preexistente, 1/3 de pacientes tienen algún tipo de enfermedad inmunológica de base inflamatoria (47).

Es una enfermedad de adultos, alrededor de los 60 años, pero hay pequeño porcentaje en la segunda década con una mayor incidencia en los hombres, con semejanza clínica al linfoma. Los pacientes presentan, infecciones a repetición, linfadenopatía en el 50% de casos, la hepatomegalia está presente en 1/3 de ellos, la esplenomegalia en la 1/2 a 1/4 de pacientes, no se hallan lesiones osteolíticas, no proteinuria de Bence Jones, pero el 60% pueden tener proteinuria, sin falla renal.

Este tumor puede involucrar los ganglios linfáticos, el anillo de Waldeyer, MO, hígado, bazo y sangre periférica.

Siendo los síntomas más frecuentes la astenia, fiebre y adenopatías, baja de peso y pueden presentar edema de la úvula, como consecuencia de la infiltración del anillo de Waldeyer, infecciones bacterianas recurrentes. El curso clínico es variable o puede ser muy agresivo con supervivencia de pocos meses o a muchos años.

La MO presenta infiltrado linfoplasmático que se acompaña de anemia moderada, ocasionalmente pancitopenia y en sangre periférica linfocitos o células plasmáticas que pueden inducir el diagnóstico de leucemia a células plasmáticas o leucemia crónica linfocítica, el inmunofenotipo se caracteriza por cadenas gamma monoclonales. Antígeno Pan B +, CD5 -, CD10 -.

El tratamiento se realiza con clorambucil, ciclofosfamida o poliquimioterapia.

Enfermedad de Seligmann (alfa)

Seligmann en 1968 (47) describe esta enfermedad por cadenas pesadas alfa, que es la más frecuente. Se secretan cadenas defectuosas y es una variante de células de linfoma extranodales de la zona marginal B, de la mucosa asociadas a tejido linfoide (MALT). Se da en gente joven entre 10 a 30 años, suele presentarse bajo dos formas, la intestinal que corresponde a lo antes se llamaba linfoma del Mediterráneo, que se da en zonas geográficas donde existe parasitismo intestinal y clínicamente se presenta con un síndrome de mala absorción, acompañado de diarrea crónica y dolor abdominal, comprometiendo el tracto gastrointestinal, en el intestino delgado y ganglios mesentéricos, no presentan esplenomegalia, usualmente no comprometen la MO. La otra forma corresponde a la respiratoria que es más rara.

Las células de hemograma y de la zona marginal expresan inmunotipo de cadenas alfa monoclonales sin cadenas ligeras, son PAN-B -, CD5 - y CD10. Los pacientes en fase temprana pueden remitir completamente con tratamiento antibióticos, sin embargo, una gran mayoría puede evolucionar a linfoma a grandes células B, en este caso el tratamiento es el que usa para los linfomas de alto grado de malignidad.

Enfermedad de Forte (mu)

Es una neoplasia de células B, semejante a la leucemia linfocítica crónica, con un defecto en las cadenas pesadas mu, encontrándose en el suero un fragmento de estas cadenas. Es una enfermedad rara de adultos, que compromete bazo, hígado, MO, sangre periférica, la linfomegalia usualmente no está presente. La enfermedad por cadenas mu fue descrita en 1970 por Forte (48), se caracteriza por presentar: síndrome proliferativo crónico, como LLC, en el caso de la enfermedad por cadenas pesadas mu, se encuentran en el suero fragmentos de cadenas mu. Es una enfermedad de adultos, generalmente cursan sin adenopatías y con proteinuria de cadenas kappa en 2/3 de casos, el 25 % presentan lesiones osteolíticas, la sobrevida es alrededor de 2 años y el tratamiento es la LLC.

Bibliografía

1. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), a review Clin Hematol 1982; 11: 123-150.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006; 354: 1362-1369.
3. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance natural history in 241 cases Am J Med 1978; 64:814-826.
4. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. Blood 1996; 87:912-918.
5. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotype characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. Am J Pathol 1998; 152:1655-1665.
6. Wu K, Orme L, Shaughnessy J, Bumm K, Barlogie B, Moore M. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogenic, cytogenetic status and overall survival. Blood 2003; 101:4982-4989.
7. Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Epstein J. Plasma cell myeloma. In: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligson U. eds Williams Hematology (ed6). New York: Mac Graw-Hill 2001; 1279-1304.
8. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma, involving genetic events and host interaction. Nat Rev Cancer 2002; 2:175-187.
9. Fonseca R, Oken MM, Greipp PR. Eastern Cooperative oncology Group myeloma Group. The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 1 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2001; 98:1271-1272.
10. Herrington, Weiss NS, Olshan AF. Epidemiology of myeloma. En: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC. Ed. Myeloma biology and management, 2a ed. Oxford: Oxford University Press 1998; 150-186
11. Klein B, Zhang XG, Rossi JF. Cytokine receptors signal transduction in human multiple myeloma. En Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC. Ed. Myeloma: biology and management. 2ª ed. Oxford University Press 1998; 70-88.

-
12. Shaughnessy J. I. Toward the use of gene expression profiling in the clinical management of multiple myeloma. *Hematology* 2001;238-244.
 13. Cozzolino F, Torcia M, Adinucci D, et al. Production of interleukin 1, by bone marrow myeloma cells. *Blood* 1998;74:380-
 14. Garret IR, Durie BGM, Nedwin GE, et al. Production of lymphostatin, a bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 1989; 317: 526-530.
 15. Kyle RA. Why better prognostic factors for multiple myeloma are needed. *Blood* 1994; 83:1713-1716.
 16. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-854.
 17. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546-1558.
 18. Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NC-8806). *Cancer Chemotherapy Rep* 1962; 21:87-90.
 19. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-1685.
 20. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67:1298-1301
 21. Mc Elwain TJ, Powles RL. High-doses intravenous melphalan for plasma-cell leukemia y myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
 22. Cunningham P, Paz-Ares L, Milan S, et al. High doses melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994; 12:759-763.
 23. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
 24. Bensinger W, Maloney D, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38:243-249.
 25. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32.
 26. Ganjoo RK. *Olasmodocytomas*. In: Malpas JS, Bergsagel DF, Kyle RA, Anderson KC. (eds). *Myeloma: biology and management*. 2^a ed. Oxford: University Press 1998: 545-558
 27. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, Delasalle K, Alexanian R. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 587-590.
 28. Cosmos MA, Gale RP. Plasma cell leukemia. *Semin Hematol*. 1987; 24: 202-208
 29. Garcia-Sanz R, Orfao A, González M, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-1037.
 30. Bosman C, Fusilli S, Bisceglia M, et al. Oncocytic nosecretory multiple myeloma. A clinicopathologic study of a case and review of the literature. *Acta Haematol* 1996; 90: 50-56
 31. Alexanian R. Localized and indolent myeloma. *Blood* 1980; 56: 521-525
 32. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature-2002. *Amyloid* 2002; 9(3): 197-200.

-
33. Abraham RS, Katzman JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic, evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(2):274-278.
 34. Merlini G. AL Amyloidosis therapeutic strategies 2004. American Society of Hematology education Program Book 2004; 262-270.
 35. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology* 2005;360-367.
 36. Hitoshi S, Susuki K, Sakuta M. Elevated serum interleukin-6 in POEMS syndrome reflects the activity of the disease, *Inter Med* 1994; 33: 583-587.
 37. Kuwabara S, Hattori T, Shimone Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 385-387.
 38. Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1919-1923.
 39. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinico pathological definitions of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Demin Oncol* 2003; 30:110-115.
 40. Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100:2996-3001.
 41. Treon SP and Merlini G. Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Hematology*.2004:270-282.
 42. San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, et al Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:187-195.
 43. Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Heavy-chain diseases. En. Malpas JS, Bersagel DE, 44. Kyle RA, Anderson KC, eds. *Myeloma. Biology and Management*. 2^a ed. Oxford: Oxford University Press, 1998; 604-638.
 45. Franklin EC, Lowenstein J, Bigelow B, Meltzer M. Heavy chain (7S gammaglobulin) disease. A new disorder of serum gammaglobulins. *Am J Med*. 1964; 37:332-350.
 46. Buxbaum JN, Alexander A. Heavy-chain diseases. En Beutler E Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ. *Williams Hematology*. 6^a ed. Ma Graw-Hill. 2001:1327-1336..
 47. Seligmann M, Danon F, Seligmann, Mihaesco E, Preudhomme JL. Alpha Chain disease a new immunoglobulin abnormality. *Science* 1968; 162:1396-1397
 48. Forte FA, Prelli E, Yount W, et al. Heavy Chain disease of the mu type. report of the first case. *Blood* 1970; 36:137-144.

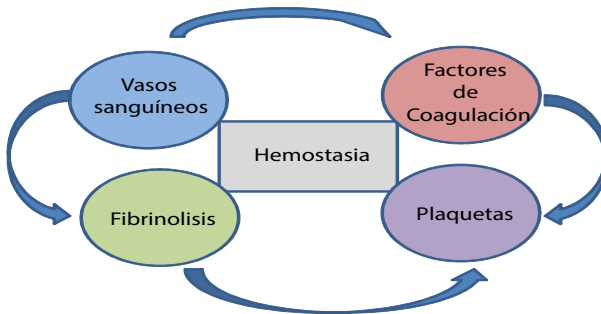
Título XVII. Hemostasia

Introducción

La sangre es un tejido líquido y dentro del sistema hemostático es el encargado de evitar la trasvasación de la sangre de los vasos, cuando se produce una solución de continuidad en la pared del vaso. que la contiene, bajo este concepto se puede decir que en la hemostasia, concurren una serie de mecanismos que logran mantener tanto la integridad del vaso y la fluidez de la sangre.

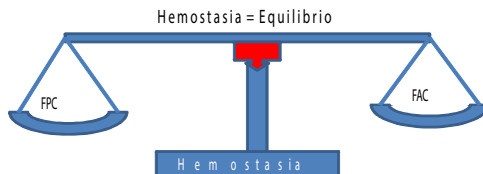
Los sistemas encargados de mantener estas condiciones son el vascular a través del cual circula la sangre, el plaquetario, la coagulación y el fibrinolítico, los cuales se agrupan en dos mecanismos: a) mecanismos procoagulantes y b) mecanismos anticoagulantes, ambos mecanismos se hallan en equilibrio y dan como resultado la hemostasia. La alteración de cualquiera de ellos desencadena las manifestaciones clínicas, el aumento del sistema procoagulantes produce como la trombosis el mecanismo anticoagulante la hemorragia. Figura nº 1.

Factores que intervienen en la Hemostasia



Se consideran dos fases en la hemostasia propiamente dicha; la primaria y la secundaria, la primaria tiene que ver con los procesos vasculares y plaquetarios y la secundaria es la encargada de proporcionar la culminación y estabilidad al coágulo de fibrina, para facilitar la obturación de la zona lesionada y su ulterior reparación.

La hemostasia se puede definir como la condición de normalidad fisiológica que resulta del equilibrio entre un sistema procoagulante y otro anticoagulante. Correspondiendo a un fenómeno dinámico que nos mantiene en un estado de coagulación y descoagulación fisiológica, logrando así de esta manera mantener la integridad de los vasos sanguíneos y la fluidez de la sangre. Figura nº 2.



El proceso biológico de la coagulación puede dividirse en tres componentes 1) los componentes que participan en el proceso 2) la conexión entre los componentes y 3) la dinámica del proceso (1).

Componentes que participan

- I.- Fibrinógeno
- II.- Protrombina
- III.- Factor Tisulat
- IV.- Calcio
- V.- Proacelerina
- VII.- Proconvertina
- VIII.- Factor antihemofílico A
- IX.- Factor Christmas o Factor antihemofílico B
- X.- Factor Stuart Prower
- XI.- Antecedente tromboplástico del plasma
- XII.- Factor Hageman
- XIII.- Factor estabilizante de la fibrina

Otros factores involucrados

- I. Proteína C
- II. Proteína S
- III. Aminoglicanos
- IV. Inhibidor del factor tisular
- V. Anti trombina
- VI. Trombomodulina
- VII. PZ
- VIII. IPZ
- IX. Proteína unida al C4b
- X. Receptor endotelial de la PC (EPCR)
- XI. Co-factor II de la heparina
- XII. Kalicreina
- XIII. Kininógenos de alto peso molecular
- XIV. Precalicreina
- XV. Plasmina
- XVI. tPA
- XVII. uPA
- XVIII. PAI-1
- XIX. PAI-2 Antiplasmina alfa-2
- XX. Plaquetas

Conexión entre los componentes

Factor Tisular

El gen que codifica al factor tisular (FT) se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1. El FT es una proteasa plasmática inhibidora, que regula el inicio de la coagulación y es expresado por las células endoteliales y también por los monocitos activados y otras células, como células musculares lisas, células mesoteliales pulmonares. Diversos estímulos relacionados con la respuesta inmune celular (factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, trombina, interleukina (IL-1), lipopolisacáridos bacterianos, y factor de necrosis tumoral) inducen la formación y exposición del FT en la superficie de las células endoteliales y macrófagos. Este hecho explica el proceso de coagulación, en ausencia de lesión traumática de la pared vascular.

El FT se une al F-VII sobre la membrana celular, con lo que resulta activado y dispuesto a su vez para activar al FX. La inhibición del FT se logra por el TFPI (inhibidor del factor tisular), que es capaz de unirse al FXa y al FVa ligado al FT. El FVIIa no tiene inhibidores plasmáticos, la inhibición solo corre a través del TFPI.

Factor XII

El gen que codifica al FXII se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5. El FXII se une a superficies aniónicas o a colágeno para interactuar con los otros factores del sistema de contacto (activación de Precalicroína y del FXI y activación de la Kalicroína, sobre el propio FXII) en presencia de los Kininógenos de alto peso molecular (KAPM) actuando como co-factor.

Kininógeno de alto peso molecular (KAPM)

El gen que codifica al KAPM se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3. Está compuesto de seis dominios D1, D2, D3, D4, D5 y D6. El dominio D4 tiene 9 residuos aminoácidos que componen la bradikina, los dominios D1, D2, D3 y D4, no tienen actividad procoagulante, solo D5 y D6 tienen actividad procoagulante, la kalicroína plasmática rompe al KAP, liberando la bradikina (la bradikina es un péptido vasoactivo que participa en los fenómenos inflamatorios).

Prekalicroína (PKC)

El gen que codifica a la PKC está localizado en el brazo largo del cromosoma 4 y es de origen hepático. La PKC pasa a kalicroína (KC) por proteólisis por acción del FXIIa.

Tanto in vitro como in vivo, a medida que avanza el proceso de coagulación es posible también la activación de la PKC, por acción catalítica del XIa, en presencia de KAPM y de superficie con carga negativa. Esta vía es de baja actividad, pero representa un proceso de retroalimentación.

Factor XI

El gen que codifica al FXI se encuentra en el brazo largo del cromosoma 4, factor de síntesis hepática. Cada monómero está formado por 4 dominios (APPE, AP1, AP2, AP3 y Ap4).

El FXI se une a diversos elementos, así el AP1 a la trombina, FII, KAPM, el AP2 y AP3 al FIX, a las plaquetas y a la heparina por AP3 y al FXIIa por AP4.

Factor VIII

El gen que codifica al FVIII se localiza en el extremo del brazo largo del cromosoma X. Se sintetiza en el hígado. Cuando el FVIII pasa a la circulación se une al FvW en forma covalente, de esa manera el FvW protege al FVIII, de la inactivación espontánea o producida por una serino-proteasa, una vez separado y liberado el FVIII, es muy lábil y se destruirá si no se une a la membrana fosfolipídica y al FIXa (formando el complejo de tenasa) donde permanece parcialmente protegido de la actividad proteolítica de la proteína C activada (PCa).

La estabilidad del FVIIIa es mucho menor que la del FVIII, ya que tiene que sufrir una disociación espontánea del dominio A2, esto reduce su capacidad de unión con el FIXa, con la consiguiente pérdida de su actividad catalítica sobre el FX, parece ser el mecanismo principal de inactivación del FVIII. También es posible la proteólisis por medio de la PCa, en presencia de proteína S (PS) y FV. La acción inactivadora de la PCa no tiene tanta trascendencia funcional en el caso del FVIIIa, como en el de la inactivación del FVa.

Factor de von Willebrand

Es una glucoproteína multimérica formada por un gran número de unidades polipeptídicas idénticas, cada monómero consta de 2,050 aminoácidos, tiene un peso molecular de 278KDa. Su concentración plasmática es menor en individuos de grupo "O", se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos, una parte pasa constitucionalmente al plasma y a la matriz del subendotelio, mientras que la otra queda almacenada en los cuerpos Weibel-Palade, de las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas, para ser liberado bajo estímulos.

Sus funciones principales son proteger al FVIII y favorecer la adhesividad plaquetaria al subendotelio cuando existe lesión endotelial, su defecto provoca la enfermedad de von Willebrand. Si los multímeros son muy grandes, su capacidad de adhesión resulta excesiva y causa la púrpura trombótica trombocitopénica, el gen que codifica la sub unidad básica del FvW está situado en el cromosoma 12.

Cada dos unidades del FvW forman la unidad básica o dímero, aún intracelularmente estos dímeros se unen entre si, formándose cadenas hasta de 500 unidades diméricas. En cada unión se pierden los primeros 741 residuos aminoácidos, mientras los polipeptídicos eliminados constituyen el llamado antígeno de vW (FvW: Ag), varía mucho el tamaño final de las unidades multiméricas, pudiendo alcanzar en el plasma hasta 2u, aunque una vez en el plasma sufren una fragmentación parcial.

El FvW se une al FVIII, GPIb-IX, colágeno I y III y al complejo GP IIb/IIIa. El FvW, no tiene actividad de serinoproteasa, sino que actúa como vehiculizador y protector del FVIII y como mediador de la unión de las plaquetas al colágeno del subendotelio.

Factor IX

El gen que codifica al FIX se encuentra en el cromosoma X, muy cerca del correspondiente al FVIII, que es una glucoproteína de síntesis hepática, dependiente de la vit K, su estructura es muy parecida a la de los factores VII, X y PC. Es una serinoproteasa capaz de activar diversos factores de la coagulación, pero su principal función es la de participar en la formación del complejo tenasa intrínseca, donde actúa como enzima activadora del FX, teniendo como cofactor al VIIa.

La activación del IX, se produce por acción del complejo FT-FVIIa, en presencia de Ca⁺⁺. Es por eso que el déficit del FIX es más manifiesto, cuando no hay un gran aporte de factor tisular, pero también puede activarse por el FXIa en presencia de Ca⁺⁺.

Factor X

Es una glucoproteína de síntesis hepática, dependiente de la vitamina K. El gen que codifica al FX se encuentra en el extremo del brazo largo del cromosoma 13.

La activación se produce por acción del complejo FT-FVIIa o de la tenasa intrínseca (FVIIa, FIXa, FII-Ca⁺⁺). El Fxa puede ser inhibido localmente por el inhibidor del factor tisular, también por la antitrombina.

Factor V

Es una glucoproteína de cadena única que se sintetiza fundamentalmente en el hígado y en los megacariocitos. No es una serinoproteasa, actúa como co-factor de la PC en la inactivación del FVIIa. Su tiempo de vida media es de 14 horas. El gen que codifica al FV se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1. Su defecto puede causar, aunque no siempre, graves trastornos hemorrágicos, sin embargo, hay un tipo de anomalía del FV (resistencia a la PC activada) que puede causar trombosis.

El 80% se encuentra en el plasma, el resto en las plaquetas, en su superficie o almacenada en los gránulos alfa, siendo la trombina el principal activador fisiológico del FV.

Factor II (Protrombina)

El FII es una glucoproteína de síntesis hepática dependiente de la vitamina K. Es el zimógeno precursor de la trombina, siendo muy importante en el proceso de coagulación, su tiempo de vida media es de 2 a 3 días.

El gen del FII se localiza junto al centrómero del cromosoma 11. Su defecto provoca diátesis hemorrágica, si bien existen disproteinemias ligadas a riesgo de trombosis.

Fibrinógeno (FI)

El FI es una glucoproteína plasmática soluble que se convierte en insoluble (fibrina) por acción de la trombina. Es de síntesis hepática no dependiente de la vitamina K. Es el más abundante de los factores de coagulación.

El FI es un dímero, cada una de las cuales consta de 3 cadenas glucoproteicas distintas alfa, beta y gamma. Los genes que codifican cada cadena se encuentran en el brazo largo del cromosoma 4.

La trombina libera los extremos terminales de las cadenas alfa y beta, mediante la hidrólisis, liberándose así los fibrinopéptidos A y B y se forman los monómeros de fibrina y luego estos se polimerizan, primero en forma de una doble cadena e iniciando una cadena tridimensional.

Factor XII

Es una glucoproteína de cadena única y síntesis hepática. En su forma activa es una serinoproteasa, participa en la fase de contacto de la coagulación, tras unirse a superficies con cargas negativas y ser activada por la kaliceína. También interviene en la fibrinólisis, en la activación del complemento y en la generación de bradikina y angiotensina. Su defecto no produce sangrado sino más bien tendencia al riesgo trombótico. El gen que lo codifica está en el extremo del brazo largo del cromosoma 5.

Factor XIII

Es una glucoproteína es la única enzima no proteolítica, su síntesis es mixta hepática y por precursores hematopoyéticos, contribuyendo a formar una malla de fibrina estable. Actúa también sobre la unión de la fibrina a otras proteínas, para favorecer la participación plaquetaria en la fijación del coágulo y aumentar su resistencia a la fibrinólisis.

El FXIII es un tetrámero inactivo formado por dos subunidades A y dos B, iguales entre sí. El gen que codifica la subunidad A se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y el gen que codifica la subunidad B, está en el brazo largo del cromosoma 1. Su activación se debe a la participación de la trombina, en presencia de Ca^{++} .

Inhibidor del factor tisular (TFPI)

Es una glucoproteína secretada por las células endoteliales, modula las pequeñas disponibilidades del FT, tras un trauma o fenómenos inflamatorios menores. Su actividad depende de la formación de un complejo cuaternario entre el grupo FT-FVIIa y el FXa.

Su defecto puede estar ligado a coronariopatías o tromboembolismo venoso. El gen que codifica al TFPI se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2.

Glucoaminoglicanos (GAGs)

Los GAGs son largas cadenas lineales de polisacáridos, construidos a base de la polimerización de unidades diméricas, siendo los de mayor importancia el condrintín sulfato, heparán sulfato, dermatán sulfato y queratán sulfato.

La heparina y el heparán sulfato, cuentan con una secuencia especial de 5 unidades de monosacáridos, este pentasacárido contiene 8 puntos de sulfatación y es el responsable del 93% de la capacidad de unión a la anti-trombina, el pentasacárido no está presente en 2 de cada 3 cadenas.

Por su parte el sulfato de heparán, que cubre la superficie vascular, tiene menos ácido idurónico que la heparina y está menos sulfatada que ella, pero conserva cierta capacidad de unión mediante zonas con especial densidad de carga negativa.

La heparina es el único GAG secretado y producido por mastocitos o puede tener origen extrínseco medicamentoso.

Anti-trombina (AT)

Es una glucoproteína de síntesis hepática, que circula en el plasma en estado no reactivo, necesita de la presencia de heparina o del sulfato de heparán de la pared vascular para manifestarse. Su acción es anticoagulante y es la serpina más importante en la hemostasia ya que es responsable del 80% de la capacidad anticoagulante, inhibe a la trombina y al FXa.

El gen que codifica a la AT se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1, para que se produzca su reacción es necesario que se realice la unión con el pentasacárido natural de la heparina. A diferencia de otras serpinas, no tiene expuesto su centro reactivo, por lo que circula libremente por el plasma, sin actuar sobre sus substratos.

La capacidad proteolítica inicial de la AT es pequeña, pero aumenta mucho en presencia del pentasacárido natural de los GAG endoteliales, la heparina natural y la heparina de uso terapéutico.

El co-factor II de la heparina (CIIH)

Es una glicoproteína con actividad antitrombótica. Actúa como un inhibidor de la trombina, pero de menor acción comparado con la AT. El CIIH es una serpina, cuya actividad se potencia mucho por GAGS y su procedencia es hepática.

Está codificado en el cromosoma 22, actúa inhibiendo a la trombina, especialmente en la membrana basal expuesta.

Proteína PZ

Es una proteína de síntesis hepática, dependiente de la vitamina K, es un reactante negativo de la fase aguda, circulando en el plasma unido a IPZ. Actúa como factor de IPZ en la inhibición del FXa, sobre la superficie fosfolípica, pero no está claro su papel fisiológico, aunque su déficit puede causar sangrado quirúrgico, pero parece más relacionado con riesgo trombótico, especialmente en portadores de FV de Leiden o con anticuerpos antifosfolípidicos.

Inhibidor de la proteasa PZ (IPZ)

El inhibidor de la proteasa dependiente de la PZ, es una glucoproteína dependiente de las serpinas, siendo de síntesis hepática. Se encuentra codificada, en el extremo del brazo largo del cromosoma 14. Su deficiencia aumenta el riesgo de trombosis. El IPZ, es capaz de inhibir al FXa, por sí solo, pero aumenta su capacidad de inhibición, mediante la formación de un complejo Xa-IPZ-PZ.

Proteína C (PC)

Es una glucoproteína de síntesis hepática, dependiente de la vitamina K1, es un zimógeno de una serinoproteasa (PCa) y cuenta con un cofactor específico. Su activación es dependiente de la trombina, en presencia de la trombomodulina.

La PCa inactiva a los factores Va y VIIIa, se comporta como un factor antitrombótico, con una acción secundaria fibrinolítica. El gen que codifica a la PC se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2.

Trombomodulina (TM)

La TM es una glucoproteína glucosilada transmembránica de cadena única. Solo las células endoteliales la sintetizan, quedando luego incorporada a la membrana celular. No tiene actividad enzimática, pero juega un importante rol en la protección antitrombótica, fundamentalmente actúa como cofactor de la trombina en la activación de la PC.

El gen que codifica a la TM se sitúa en el lado centromérico del brazo corto del cromosoma 20. La TM se comporta como anticoagulante, ya que fija e inutiliza a la trombina y actúa como cofactor para la activación de la PC o el TAFI.

Proteína S (PS)

La PS es una glucoproteína de síntesis hepática, dependiente de la vit K. No tiene actividad catalítica y funciona como cofactor enzimático de la PC. Tiene actividad antitrombótica indirecta y también estimula la fibrinólisis.

El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 3. Si bien es cierto que no tiene acción catalítica, sin embargo, tras unirse a la membrana fosfolípica sufre cambios conformacionales, que son imprescindibles para su actuación como cofactor de la PCa.

Si bien su síntesis es hepática, también se expresa en megacariocitos, células endoteliales, células de Leydin, osteoblastos y células musculares lisas de los vasos.

Receptor endotelial de la PC (EPCR)

El EPCR es una glucoproteína de la membrana tipo I, que tiene gran afinidad por la PC y la PCa. Se presenta en la superficie de las células endoteliales, y está en mayor cantidad cuanto mayor sea el vaso.

Existe también una forma soluble (EPCRs) que conserva su capacidad de unión a la PC y a la PCa, interviniendo en procesos relacionados con la inmunidad y tiene parecido estructural con Cd1 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, su defecto puede causar riesgo tromboembólico.

El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 20. La EPCR es una proteína de membrana producida exclusivamente por las células endoteliales de los grandes vasos arteriales y venosos, su concentración disminuye en relación directa con el calibre del vaso, por lo que está casi ausente en el endotelio de los vasos capilares.

Proteína unida a C4b (C4bP)

Es una glucoproteína que participa en el sistema de coagulación y en el del complemento, Puede formar un complejo equimolecular con la PS, a la que inhibe de su acción coenzimática sobre la PCa. Inhibe también la respuesta inflamatoria, especialmente en relación con la eliminación de restos apoptóticos. Es un reactante de fase aguda, que puede modificar secundariamente la capacidad anticoagulante del sistema de la PC. Está codificado en el brazo largo del cromosoma 1.

Bibliografía

1. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 165-174.
2. Rodríguez Bueno S. En. Atlas de Hemostasia. Vol-I. 2005.

El proceso de la Coagulación

Los trabajos precursores de Alexander Schmit y Paúl Morawitz, de los años de 1872 y 1905 respectivamente, son los que trazaron la hipótesis que la reacción fundamental involucrada en la formación del coágulo, incluía la activación de la protrombina a trombina por la tromboplastina y la conversión del fibrinógeno a fibrina por la trombina.

Hasta ese momento, los estudios se examinaron al fenómeno procoagulante, es decir a la formación del coágulo, que incluía la activación de la protrombina a trombina por la tromboplastina y a la conversión del fibrinógeno a fibrina por la trombina.

Pero los estudios continuaron avanzando, al observar que habían pacientes que sangraban y es así que en 1937 Patek y col señalan la deficiencia del FVIII y factor de Christmas FIX (1). Lo que inicialmente describió Morowitz, sirvió para la hipótesis de la cascada de McFarlane (2).

Cuando se combinan los componentes de los factores de la coagulación, con lo que provee la bioquímica, y la asociación patológica con la hemofilia, se llega a la conclusión que la ausencia de sangrado asociado con deficiencia de FXII, Precalicroina y Kininógenos de alto peso molecular, demuestra que estos factores no deben ser la ruta primaria de generación del FXa, durante la hemostasia, el FT parece ser la ruta ordinaria de la generación de la trombina.

El esquema clásico de la coagulación considera a ésta como un proceso de cascada, con dos mecanismos iniciales que inician la coagulación, contacto y lesión vascular, en consecuencia distingue tres vías, extrínseca, intrínseca y uno común. Además, tiene en cuenta al sistema fibrinolítico y una serie de inhibidores tanto de la coagulación como de la fibrinólisis.

El sistema de coagulación presenta las siguientes características: a) intervienen en su desarrollo muchas proteínas b) actúan secuencialmente para activarse c) es un sistema de amplificación y d) generan nuevas proteínas.

El aumento de la actividad de la coagulación, produce una manifestación clínica llamado trombosis y la disminución del sistema tiene como manifestación clínica la hemorragia.

El mecanismo si bien es cierto es simultáneo, se pueden considerar tres compartimientos importantes a) el compartimiento vascular, b) el compartimiento de las plaquetas y c) el compartimiento de los factores plasmáticos. Anteriormente se consideraba al factor vascular como un simple contenedor de la sangre.

Sin embargo, las células endoteliales tapiza la superficie interna de los vasos, poseen actividades exócrinas, paracrina, y autocrina, lo que le permite participar en muchas funciones y muy especialmente en la hemostasia de los vasos pequeños, pueden variar el calibre del vaso como consecuencia de un reflejo axónico y participar en el mecanismo de la hemostasia, son capaces de secretar sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y sustancias vasoconstrictoras como las endotelinas.

La superficie endotelial provee una superficie no trombogénica, evitando tanto la activación de las plaquetas y la de los factores de la coagulación, promueve la liberación de factores; que fomentan la agregación y adhesión plaquetaria, sustancias heparinoides que promueven la acción antitrombótica, inhibidores de la coagulación como el (TFPI) o sustancias profibrinolíticas como el (tPA, uPA), o actividad anticoagulante como (TM).

El mecanismo de la coagulación es exclusivamente hemostático, sin embargo, su actividad sobrepasa este ámbito y al mismo tiempo se ve afectado con otras proteínas con funciones muy diversas.

Muchos de los factores de la coagulación son zimógenos (proenzimas) proteolíticas que generalmente pasan al plasma en forma de cadenas únicas y sin capacidad enzimática inicial, con el fin de impedir su actividad enzimática descontrolada. Algunas proteínas coagulantes no son proteasas, sino co-factores que no tienen actividad proteolítica, pero aceleran mucho la proteólisis producida por las proteasas correspondientes.

La coagulación se lleva a cabo sobre superficies activas (con carga eléctrica negativa), generalmente proporcionadas por las membranas de las células destruidas o elementos subendoteliales, para de esta manera garantizar que el proceso trombótico no se extienda más allá de la zona lesionada.

El proceso de la coagulación se inicia cuando se produce lesión vascular, desarrollándose tres caminos que van a conducir al final a la formación del coágulo definitivo. La lesión vascular produce a) liberación del Factor tisular (FT), b) activación de las plaquetas y c) provee una superficie de contacto. a) El FT liberado, se une al FVII, activándolo en presencia de Ca, formándose las primeras trazas de trombina (FT-FVIIa), el que a activar al FXI-FXIa).

b) La lesión del endotelio produce exposición una superficie con carga negativa, desarrollándose una serie de procesos, que se inician con los KAPM (Kininógenos de alto peso molecular), que viene unidos a Pre-caliceína (PC) al FXI, activándose el FXIIa, que a su vez activa al FXIa y quedando la Caliceína libre. Este FXIa, a su vez activa al FIXa. Formándose un complejo integrado por: fosfolípidos + FIXa, Ca⁺⁺⁺ y VIIIa, éste complejo va actuar sobre el FX, activándolo FI Xa.

c) La lesión del vaso también produce la activación plaquetaria desarrollando sus dos funciones, la de adhesividad, que es la capacidad de las plaquetas para unirse al colágeno de la zona a través de el FvW y la glicoproteína GPIa-IIa, GPIb-IX y la segunda es la de agregación plaquetaria, que una plaqueta con plaqueta por medio del FvW y GPIIb-IIIa y fibrinógeno, para formar el tromboplaquetario, con el fin de cubrir la zona vascular expuesta, constituyendo el tapón plaquetario o trombo primario.

Se ha llegado entonces a una vía intrínseca y otra extrínseca que han confluído a una vía común, la que se inicia con la liberación del FT, conocida con el nombre de vía extrínseca y al parecer la más importante, y la que procede de la activación del FXII, se conoce con el nombre de vía intrínseca, ambas vías concluyen en la activación del Xa, este último elemento forma un complejo que produce la activación del FVa en presencia de Ca y fosfolípidos, el que actúa sobre el FII (protrombina), formando la trombina, la conversión de protrombina en trombina se lleva a cabo sobre la membrana de una plaqueta activada en presencia de Ca^{++} , la que actúa sobre el FI (fibrinógeno), convirtiéndolo en monómeros de fibrina, los cuales se polimerizan constituyendo la malla de fibrina, transformándose en primer lugar en una fibrina soluble y luego en una fibrina insoluble, por acción del FXIIIa, activado por la trombina, consolidándose de esta manera el coágulo definitivo figura n° 1.

Los elementos que intervienen en el proceso coagulativo se pueden agrupar de la siguiente manera:

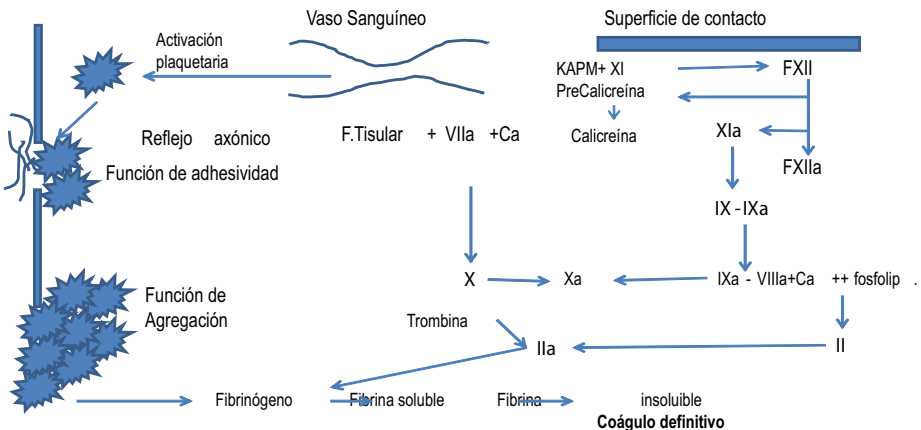
- a) Factores relacionados con los procesos de activación por lesión: F. Tisular y FVII.
- b) Relacionados por activación por contacto, FXII, KAPM, PKC, FXI.
- c) Relacionados con el núcleo coagulativo, FVIII, FvW, FIX, FV, FII.
- d) Relacionados con la formación de fibrina, FI y FXIII.

Anticoagulación: a),

Independientes de la PC, TFPI, GAG, AT, CIIH, PZ, IPZ.

b) Relacionados con la PC, PC, TM, EPCR, PS, C4BP.

Activación de la cascada de coagulación



Sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico comprende una serie de serinoproteasas con la capacidad de degradar la malla de fibrina. Iniciándose por una proenzima inactiva, denominada plasminógeno que se convierte en la principal enzima activa del sistema anticoagulante. La superficie de la fibrina juega un rol central en la regulación de la fibrinólisis, porque localizada en la superficie de la fibrina comienza el proceso de degradación.

La activación del sistema fibrinolítico, que produce el cambio del plasminógeno a plasmina, está regulado por una serie de activadores, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la uroquinasa (u-PA), el receptor del uPA (u-PAR), factor XIIa, pero a su vez cuentan con inhibidores que controlan la acción de la plasmina, como el PAI-1, PAI-2 y PAI-3, alfa-antiplasmina, el activador de la trombina del inhibidor de la fibrinólisis (TAFI), glicoproteína rica en histidina (HGR), y alfa 2-macroglobulina (4) (5).

El plasminógeno es una proteína de síntesis hepática cuyo gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 6, la molécula está compuesta por una cadena, en cuyo extremo terminal presenta cinco estructuras llamadas kringles, las que le confieren una afinidad por la fibrina, la alfa-2 antiplasmina y la trombospodina.

Se conocen dos formas de plasminógeno, Lys-plasminógeno y el gluco-plasminógeno, siendo el primero el más activo y el segundo la forma más abundante. El 40% del plasminógeno se encuentra unido a su inhibidor, la glicoproteína rica en histidina (HRG), siendo convertido por los activadores a plasmina por el clivaje a nivel de argina 561-valina 562.

El Plasminógeno se une a varios tipos celulares, como las células periféricas de la sangre a excepción de los eritrocitos, al igual que las células endoteliales.

La plasmina resultante queda formada por dos cadenas unidas por puentes disulfuros, pero conservando los 5 kringles, su vida media es demasiado corta porque es inhibida rápidamente por la alfa-2-antiplasmina.

Las células endoteliales sintetizan t-PA, liberándose bajo estímulos como éstasis venoso, estrés, ejercicios y drogas como la bradiquinina y la desmopresina. La mayor parte del t-PA se encuentra unido a su inhibidor PAI-1, obstaculizando su acción, pero cuando el t-PA se une a la malla de fibrina, deja libre el sitio activo del t-PA, clivando al plasminógeno y convirtiéndolo en plasmina.

El (u-PA) es un cimógeno de la uroquinasa, localizado en el cromosoma 10, sintetizándose en las células endoteliales del tracto urinario, posee un kringle.

Convierte al plasminógeno en plasmina, pero cuando es clivada por plasmina o calicreinas se convierte en una proteína de dos cadenas, pero con mayor actividad llamada uroquinasa. A diferencia de t-PA, no necesita la malla de fibrina para activarse.

El receptor del u-PA (uPAR) es una glicoproteína rica en cistina, este receptor facilita la activación del u-PA sobre la superficie celular.

El FXII participa en la fibrinólisis, estructuralmente es parecido al t-PA y al u-PA, puede activar junto con las calicreinas al u-PA para convertirlo en uroquinasa.

El PAI-1 es una glicoproteína inhibidora de la fibrinólisis, que se sintetiza en las células endoteliales, hepatocitos, plaquetas y fibroblastos, la síntesis del PAI-1 está influenciada por la ingesta del alcohol y lípidos. El PAI-1 tiene un ritmo circadiano, aumentando durante las primeras horas del la mañana, para descender durante la tarde.

El PAI-2 también es un inhibidor de la fibrinólisis se encuentra en la placenta, los leucocitos y los macrófagos. En el embarazo los niveles se incrementan y disminuyen después del parto.

El PAI-3 también es un inhibidor de la fibrinólisis, ejerciendo su acción a nivel de la PC, la trombina y u-PA.

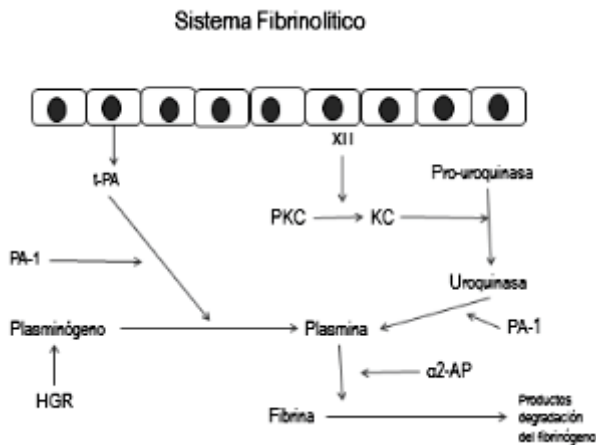
Alfa2 antiplasmina es el principal inhibidor de la antiplasmina, se une a la malla de fibrina del coágulo por medio del FXIII.

La glicoproteína rica en histidina (HGR) es una proteína sintetizada en el hígado, y forma un complejo con el plasminógeno, casi el 40% del plasminógeno se encuentra unido a la HGR, pero en forma reversible.

La alfa2-macroglobulina es un inhibidor inespecífico, es capaz de formar complejos con varias proteínas, pudiendo actuar como inhibidor de reserva cuando los niveles de alfa2-antiplasmina se han agotado.

TAFI se sintetiza en el hígado, su activación ocurre, en la malla de fibrina cuando se produce, pero se necesitan grandes cantidades de trombina para activar el TAFI, sin embargo en presencia de trombomodulina se incrementa en 1,250 veces (6) figura n° 2.

Figura n°2



Bibliografía

1. Patek AJ, Taylor FHL. Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal plasma effective in accelerating the clotting of hemophilic blood. *J Clin Invest* 1937; 113:124.
2. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as biochemical amplifier. *Nature* 1964; 202:498-499.
3. Scazziotto A. En. Trombosis. Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. Altman y col. Librería Akadia Editorial. 2005:23-46.
4. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78: 3114-3124.
5. Collen D. The plasminogen (Fibrinolytic) System. *Thromb Haemost* 1999; 82: 259-269.
6. Pons SM. Fisiología de la fibrinólisis. En. Trombosis. Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. Altman y col. Librería Akadia Editorial. 2005:47-56

Título XVIII. Plaquetas

Introducción

Las plaquetas son los elementos de la sangre que tienen un tamaño muy pequeño en relación a los otros elementos formes como eritrocitos y leucocitos, su diámetro corresponde a 2 a 3 μ . Su origen reside en la fragmentación del citoplasma del megacariocito, por tal razón son enucleados y tienen una vida media T/2 de 8 a 12 días.

La participación de las plaquetas en la hemostasia es muy importante, porque liberan sustancias activas contenidas en sus gránulos, proporcionan su membrana para algunas reacciones y bloquean a través de sus funciones las soluciones de continuidad del endotelio.

En las plaquetas se distinguen dos zonas: una central o cromómero con granulaciones azurófilas y otra periférica o hialómero, hialina e incolora.

Al ser activadas las plaquetas, expulsan las sustancias contenidas en las organelas del cromómero (gránulos alfa, cuerpos densos y lisosomas).

Algunas de las cuales juegan un papel muy importante en la fase plasmática de la coagulación y por otro lado también juegan otras importantes funciones, como es la función de adhesión que implica la capacidad de adherirse al endotelio lesionado y además la de agregarse una con otra, denominada agregación, con la finalidad de formar un tapón plaquetario que en algunos casos puede ser suficiente para evitar el sangrado de los vasos pequeños.

Además posee una contribución mecánica al proceso de la coagulación, que se extiende más allá de la formación del coágulo, al inducir su retracción del mismo.

Las plaquetas proporcionan parte de fragmentos de su membrana, para que sirvan de sustrato físico para ciertas fases de la coagulación.

Así las plaquetas también ofrecen en la superficie de su membrana las llamadas glicoproteínas, las cuales unen a otras sustancias llamadas ligantes, las que contribuyen a la función de unir las plaquetas al endotelio y unirse entre ellas.

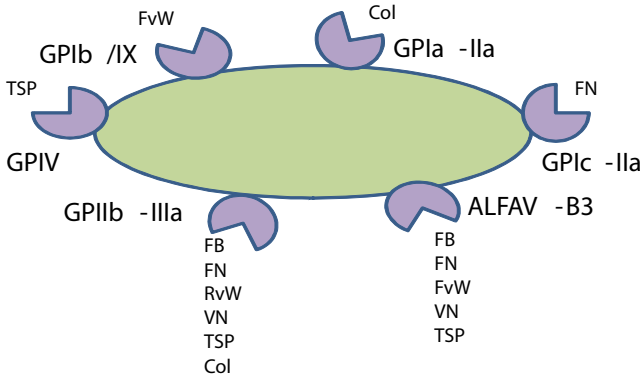
Las glicoproteínas llamadas también integrinas son las siguientes: (1)

GP1Ib-IIIa	CD41/CD61	FB, FN, FvW, VN, TSP, COLL
Alfa VB3	CD51/CD61	FB, FN, FvW, VN, TSP
GP1a-IIa	CD49b/CD29	COLL
GP1c-IIa	CD49c/CD29	FN, LM
GP1b-IX	CD42b,c	FvW
GP-IV	CD36	TSP

Ligantes:

Colágeno	COLL
Fibrinógeno	FB
Fibronectina	FN
Laminina	LM
Trombospodina	TSP
Vitronectina	VN
Factor de von Willebrand	FvW

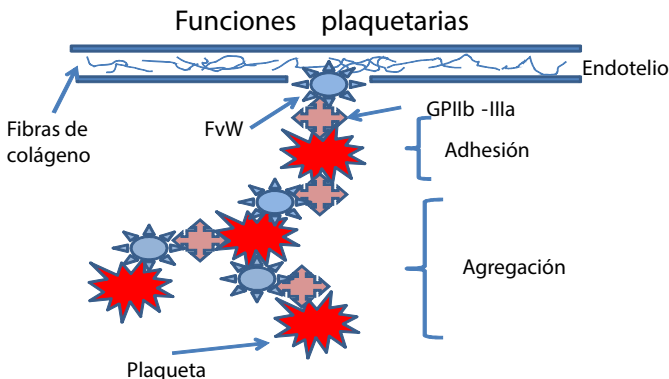
Integrinas plaquetarias y ligantes



Función plaquetaria

Las plaquetas, actúan a través de dos funciones, una vez que son activadas: liberando el contenido de sus gránulos, colaborando a la segunda actividad correspondiente a la agregación plaquetaria.

La primera función plaquetaria la de adhesividad, corresponde a la unión de la plaqueta al subendotelio que ha quedado expuesto, las plaquetas se deforman por cambios en el citoesqueleto, la integrina GP-Ia-IIa capta al F v Willebrand para adherirse al endotelio, cuando se produce una lesión endotelial y se exponen las fibras de colágeno produciéndose la unión de las glicoproteínas y los ligantes, el FvW con la GPIIb-IIIa. En condiciones de alto flujo sanguíneo, el receptor primario aunque indirecto del colágeno es la GP Ib-IX, que en interacción que depende del F vW, y posteriormente a través de la otra función plaquetaria la agregación plaquetaria, que implica la unión de plaqueta con plaqueta también por medio de las glicoproteínas, fundamentalmente la GP-Ia-IIa, se une al fibrinógeno y el F vW, también interviene en esta función, Figura siguiente.



Clasificación de la Patología de las Plaquetas

I.-) Alteraciones congénitas

II.-) Alteraciones adquiridas

I. Alteraciones congénitas

a. Anormalidades de las glicoproteínas

- i. Tromboastenia de Glanzmann. GP IIb/IIIa, (CD41/CD61)
- ii. Síndrome de Bernard Soulier. GP Ib (CD42b,c, GPIX CD42a: y V)
- iii. Plaquetas tipo pseudo von Willebrand, GPIb (CD42bc)

b. Interacciones anormales de la membrana de el citoesqueleto

- i. Síndrome de Wiskott-Aldrich

c. Anormalidades de los gránulos de las plaquetas

- i. Deficiencia de pool alfa
- ii. Deficiencia de pool gamma
- iii. Síndrome de las plaquetas grises

d. Anormalidades de la actividad coagulante de las plaquetas

II. Alteraciones adquiridas

a. Asociada ha procesos infecciosos:

- i. Brucelosis
- ii. Tifoidea
- iii. Mononucleosis infecciosa

b. Inducida por drogas

- i. Aspirina
- ii. Sulfonamidas
- iii. Heparina

c. Autoimmune

- i. Púrpura trombocitopénica immune (PTI)

d. Asociada a otras patologías

- i. Síndrome de Evans
- ii. Síndrome urémico hemolítico
- iii. SIDA
- iv. Trastornos linfoproliferativos
- v. Lupus eritematoso diseminado (LED)
- vi. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Alteraciones Congénitas

En terminos generales, las trombocitopenias congénitas representan un pequeño porcentaje, sin embargo, el empleo de mayor número de recuentos plaquetarios rutinarios puede identificar pacientes asintomáticos o niños y adultos ligeramente sintomáticos, en adultos es posible encontrar pequeño número de casos que no fueron diagnosticados.

Existen varias razones para sospechar la presencia de una trombocitopenia congénita dentro de ellas se debe considerar 1) la historia familiar de trombocitopenia 2) en los extendidos de la lámina de sangre periférica el tamaño de las plaquetas 3) sangrado que no está en relación con el número de plaquetas 4) inicio desde el nacimiento 5) asociado a hallazgos como ausencia de radio, retardo mental, falla renal, cataratas o desarrollo de leucemia y 6) persistencia estable del nivel de trombocitopenia a lo largo de los años.

Troboastenia de Glanzmann (TAG)

La TAG es un trastorno hemorrágico heredado, caracterizado por una falta de agregación plaquetaria, en respuesta a múltiples agentes agonistas, cuyas anomalías pueden ser cualitativas o cuantitativas de las GP-IIb (CD41) y IIIa (CD61) (GP-IIb/IIIa), las que fallan en la agregación en respuesta a agonistas tales como ADP, epinefrina, colágeno y trombina, además de presentar una marcada reducción o ausencia de retracción de coágulo.

La TAG es de herencia autonómica recesiva, con una distribución predominante en zonas de matrimonios consanguíneos como el sur de India, en población judía iraquí, en Israel, árabes procedentes de Israel, Jordania y de Arabia Saudita. Siendo más común en la población judía iraquí, donde son portadores 6 de 700 habitantes.

La GP-IIb/IIIa es requerida como receptor para la agregación plaquetaria inducida por los agonistas ya mencionados. La anomalía de estas glicoproteínas resulta en una pérdida en su función de recepción, siendo también responsables, para la captación de fibrinógeno por las plaquetas en los gránulos alfa. La retracción de coágulo también requiere de estas glicoproteínas, presumiblemente porque hacen contacto con la fibrina, por lo que resulta en una retracción anormal.

Manifestaciones clínicas

La púrpura puede estar presente inmediatamente después de parto, el recién nacido puede presentar petequias y hemorragia subconjuntival, asociada al llanto puede ser el primer síntoma. Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran:

Menorragia	98%
Hematomas fáciles	86%
Epistaxis	73%
Hemorragia gingival	55%

Hallazgos de laboratorio

- Recuento de plaquetas normal
- Tiempo de sangría marcadamente prolongado
- Retracción de coágulo reducida o ausente
- Agregación anormal, pero con ristocetina se normaliza.
- GPIIb/IIIa: contenido normal o ausente.

Tratamiento

Se puede emplear en el tratamiento de la TAG agentes antifibrinolíticos AEAC (ácido-epsilon amino caproico) 40mg/kg/VO/ 4 días.

Acido tranexánico 0.5 a 1gr VO, por 3 o 4 días.

El empleo de: Desmopresina, resultados dudosos.

La transfusión de plaquetas en casos de severas hemorragias.

Emplear Gelfouam: en lesiones tóxicas.

También: Transplante de MO alogénica.

Síndrome de Bernard-Soulier

El diagnóstico debe ser considerado cuando el paciente presenta macroplaquetas con trombocitopenia y sangrado. Es un síndrome con herencia autosómica dominante, con un defecto del complejo de GPIIb/IX en la superficie de la plaqueta, la localización del gen de la GPIIb-alfa se encuentra en (17p13), la GPIIb-beta en el gen (22q11) y la GPIIX en el (3q21).

La consanguinidad es frecuente y se estima en una frecuencia de 1 por 1'000,000 de habitantes. Los sujetos homocigotos presentan agregación defectuosa por ristocetina, plaquetas grandes y los heterocigotos, ligera trombocitopenia, plaquetas grandes y la ristocetina induce agregación, por lo cual pueden ser más difíciles de diferenciar.

La patofisiología de la trombocitopenia es incierta, pero hay una disminución modesta de la vida media, lo que sugiere una trombopoyesis inefectiva y/o la disminución de la trombopoyesis puede contribuir a la trombocitopenia. El complejo de la GPIIb/IX tiene como función ser receptor para el factor de von Willebrand, siendo esta función esencial para la adhesión al subendotelio, donde el FvW actúa como un puente con el sub endotelio (2).

Cuando se induce la activación plaquetaria en el Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) por trombina, ésta presenta disminución. Por ser las plaquetas deficientes en dos glicoproteínas que interactúan con la trombina, como la GPIIb-alfa y GPV, la cual es sustrato de la trombina y también son deficientes en GPIIb y GPIIX.

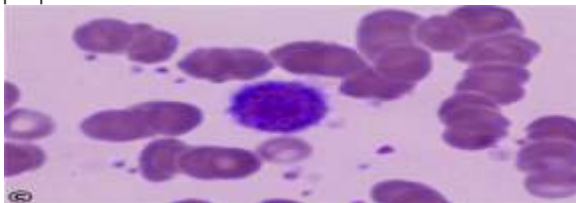
Cuadro clínico

La deficiencia puede ocurrir en homocigotos o heterocigoto, en los homocigotos el diagnóstico se sospecha cuando, además de la trombocitopenia y plaquetas grandes, no hay agregación por dosis elevadas de ristocetina. Los heterocigotos, pueden ser más difíciles de diferenciar. Las manifestaciones hemorrágicas frecuentes son (3):

Epistaxis	70%
Equimosis	58%
Menometrorragia	44%
Hemorragia gingival	42%
Hemorragia: gastro intestinal	22%.

Hallazgos de laboratorio

- Trombocitopenia
- Tiempo de sangría prolongado
- Plaquetas macroplaquetas
- El recuento con contadores automáticos usualmente resultarán inapropiados por el tamaño de las plaquetas.
- Agregación plaquetaria falla a la Ristocetina



Plaqueta de Bernard Soulier

Tratamiento

- Los contraceptivos orales pueden controlar las metrorragias.
- La desmopresina es de efecto variable en el tiempo de sangría.
- Transfusión de plaquetas
- Transfusión del FvA puede beneficiar

Plaquetas tipo pseudo Von Willebrand

Corresponde a un grupo heterogéneo, con ligera a moderada tendencia hemorrágica, con agrandamiento variable de plaquetas, además de la trombocitopenia hay disminución en el plasma de los multímeros del FvW.

Desde que estos pacientes tienen alguna marca de la enfermedad de vW llevan el nombre del mismo, pero su defecto es en la GPIb-alfa, localizado en el cromosoma (17.p13).

Etiología y patogénesis

La responsable del problema es una anomalía cuantitativa en la GPIb, sin embargo, el sangrado se debe a la falta de multímeros del FvW. En adición la unión del FvW a la plaqueta, puede llevar al acortamiento del T/2 de las plaquetas, resultando en una trombocitopenia variable.

Hallazgos de laboratorio

En las plaquetas pseudo von Willebrand:

- El tiempo de sangría: a menudo es prolongado.
- Las plaquetas: presentan ligera trombocitopenia.
- En algunos pacientes las plaquetas se observan agrandadas.
- El FvW en el plasma: ligeramente disminuido, con una desproporcionada reducción de los multímeros de alto peso molecular.
- La agregación plaquetaria con respuesta a la ristocetina.
- Defecto de la GPIb/alfa.

Tratamiento

- Bajas dosis de crioprecipitado
- Desmopresina y FvW puede incrementar rápidamente la trombocitopenia.

Interacciones anormales de la membrana de cito esqueleto – Síndrome de Wiskott-Aldrich

El SWA presenta una marcada trombocitopenia y pequeño número de plaquetas anormales, además de importante síndrome de inmunodeficiencia que incluye inhabilidad para fabricar anticuerpos anti-polisacáridos, resultando como consecuencia en una predisposición a sepsis por neumococo, presentando además eczemas. Afecta a 4 de cada millón de hombres y es de herencia ligada al cromosoma X (4).

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un defecto de proteína gen WASP gen (Xp11), que corresponde a un problema de la glicoproteína sialoporin (CD43) además se ha descrito también deficiencia de GP Ia.

La trombopoyesis inefectiva, asimismo puede contribuir a la trombocitopenia, pero la causa del tamaño pequeño de las plaquetas se desconoce, pero puede estar relacionado con la anomalía, en conexión entre la membrana y el citoesqueleto causado por el defecto de WASP.

Aún cuando la trombocitopenia es moderadamente disminuída, el riesgo de hemorragia puede ser alto, porque además la masa total de plaquetas es baja, debido a la trombocitopenia y al tamaño pequeño de las mismas, que las vuelven disfuncionales

Clínica

La correlación entre el gen WASP (Xp11) mutación y las manifestaciones clínicas no son exactas. Las hemorragias, infecciones recurrentes, eczema y malignidades linforeticulares son comunes en este tipo de trombocitopenia, dominan el cuadro clínico, pero pueden complicarse con problemas autoinmunes como anemia hemolítica, artritis, vasculitis y PTI.

Hallazgos de laboratorio

- Trombocitopenia
- Plaquetas pequeñas
- Tiempo de sangría prolongado
- Agregación y la liberación de contenido de los cuerpos densos es anormal.

Tratamiento

- Transfusión de plaquetas
- Esplenectomía, usualmente la trombocitopenia responde a la esplenectomía (3)
- Transplante de stem-cell.

Anormalidades de los gránulos de las plaquetas

Síndrome de las plaquetas grises

También conocida como macrotrombocitopenia del Mediterráneo, es una patología asociada a un defecto en la demarcación de la membrana del megacariocito, que divide su citoplasma en plaquetas de mayor tamaño, pocas plaquetas son liberadas, pero el resto de plaquetas aparecen aproximadamente dentro de límites normales. No tiene gen identificado.

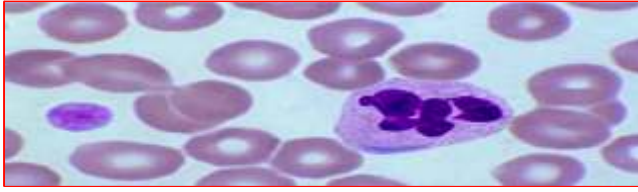
Es una enfermedad de herencia autonómica dominante, con gen no identificado que afecta a los gránulos alfa de las plaquetas. Estudios utilizando anticuerpo contra la proteína P Selectina (Cd62p) de los gránulos alfa, indican que las plaquetas grises contienen membranas de los gránulos alfa, pero éstas constituyen más vesículas anormales que gránulos alfa, identificados en las plaquetas como pequeños y deformes gránulos alfa.

Hallazgos de laboratorio

- Plaquetas grandes y pálidas, formas fantasmales (Ghostlike).
- Trombocitopenia
- Tiempo de sangría prolongado

Tratamiento

Similar al tratamiento de la tromboastenia de Glazmann



Plaquetas grises

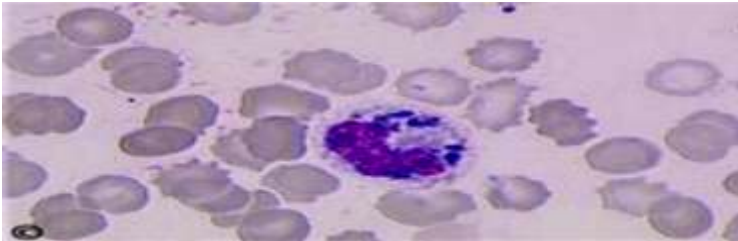
Anomalía de May-Hegglin

Es trastorno poco frecuente, de herencia autosómica dominante, con la presencia de gen (Myh9) en la región del cromosoma (22q12.3-13.113), demostrando plaquetas gigantes que varían entre 30 y 80fl, leucocitos con cuerpos de inclusión presentes en el citoplasma, siendo formaciones amorfas, desprovistas de organelas. La trombocitopenia es común pero puede estar ausente.

Esta anomalía generalmente no se acompaña de manifestaciones clínicas, aunque en el 40% de pacientes pueden presentar tendencia a las hemorragias, especialmente de piel y mucosas, los que presentan esta sintomatología cursan con trombocitopenia.

Como comúnmente son asintomáticos el diagnóstico puede ser establecido en la adultez, además pueden presentar cataratas o defectos renales (5).

Inclusiones de May-Hegglin



Trombocitopenia amegacariocítica

La trombocitopenia amegacariocítica es de herencia autosómica recesiva, presencia de gen cMp1 (1p34), con MO hipomegacariocítica.

Reconocida al primer día de vida o dentro del primer mes, puede confundirse con trombocitopenia aloimmune.

Del 10 al 30% tiene anomalías neurológicas u ortopédicas, 15% progresan a anemia aplásica en los 5 primeros años y presentan ausencia de trombopoyetina (6).

Alteraciones Adquiridas

Púrpura trombocitopénica inmune

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) o (PTA) púrpura trombocitopénica autoinmune, es una enfermedad autoinmune, caracterizada por una disminución de plaquetas y hemorragias mucocutáneas. El estimado de la incidencia de PTI es de 100 casos por 1'000,000 por año (7).

Casi la mitad de los casos ocurren en niños, la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune, se clasifica en: primaria y secundaria si hay una enfermedad subyacente secundaria y como aguda si tiene menos de 6 meses de duración y si es mayor el tiempo de evolución como crónica.

El inicio en niños y adultos es diferente, en los niños se observa un pico a la edad de 5 años, estando previamente sanos, presentan repentinamente petequias o púrpura a los pocos días o semanas después de haber sufrido un proceso infeccioso, tanto los niños como las niñas son igualmente afectados.

Algo más del 70% de niños con PTI resuelven su problema dentro de los seis meses reciban o no tratamiento, en contraste, la PTI de adulto es generalmente crónica, su inicio es a menudo insidioso y aproximadamente las mujeres son afectadas por lo menos dos veces más que los hombres (8).

La trombocitopenia se define cuando el número de plaquetas es menor de 150,000 xmm³, pero es conveniente asegurarse que en realidad se está frente a una PTI.

Múltiples mecanismos pueden causar trombocitopenias o contribuir a desarrollarla, incluyendo una menor producción, retiro de las plaquetas de la circulación y una anormal secuestación de las plaquetas por el bazo.

En muchos casos varios mecanismos pueden estar implicados en la producción de la trombocitopenia, uno de ellos es el recuento de plaquetas por el contador automático.

Normalmente, hay 1/3 de secuestación plaquetaria por el bazo de la masa total de plaquetas. Las plaquetas dentro del bazo guardan equilibrio con las plaquetas en la circulación periférica (9). Por lo que el estudio de la MO, según algunos autores, no es necesario, pero es preferible su obtención para tener una idea definitiva y aplicar un correcto tratamiento, pero debe ser obligatoria en aquellos casos atípicos y de falla de respuesta al tratamiento (10).

Patofisiología

Desde los estudios de Harrington en 1953 (11) se sospechó que la PTI era mediada por anticuerpos, desde que los neonatos nacidos de mujeres afectadas por PTI presentaban trombocitopenia, lo que llamó la atención, pero esto solo fue confirmada por la transfusión de sangre de pacientes con PTI en receptores sanos, produciéndose en ellos una trombocitopenia transitoria.

Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG sufren acelerado proceso de limpieza por receptores que son expresados por los macrófagos, predominantemente en el bazo e hígado.

El disturbio fundamental que lleva a la respuesta autoinmune en el PTI es desconocido, los linfocitos T y B, que reaccionan con los autoantígenos de las plaquetas que han sido detectados en sangre periférica y bazo en estos pacientes (12). Esta producción de autoanticuerpos son realizados por células del bazo y MO.

Un incremento compensatorio de plaquetas ocurre en la mayoría de pacientes, en otros la producción parece estar comprometida, como resultado de la destrucción intramedular por los macrófagos o de las plaquetas cubiertas con el anticuerpo, además de la inhibición de la trombopoyesis (13).

El nivel de la trombopoyetina no se encuentra incrementado en el PTI, reflejando la presencia de una masa normal de megacariocitos (14).

El primer antígeno identificado en la PTI fue el antígeno unido a las plaquetas que fueron genéticamente deficiente en el complejo de GPIIb/IIIa, como el más importante.

Pero también se han identificado otros anticuerpos, usando antígenos específicos es posible reconocer más glucoproteínas de superficie, que incluyen además del complejo GPIIb/IIIa, GPIb-IX, Ia/IIa, IV y V, las cuales pueden ser demostradas en cerca del 50% a 60%, de pacientes con PTI, con una sensibilidad de 50% a 60% y una especificidad de 78% a 93%, cuando los pacientes son comparados con individuos normales o pacientes con PT no inmune (15).

La destrucción de las plaquetas en presencia de los antígenos, -aunque no necesariamente iniciada por el antígeno- puede generar una sucesión de neoantígenos, dando como resultado una suficiente producción de anticuerpos para causar la trombocitopenia. La sensibilización plaquetaria se inicia con la fijación de anticuerpos mayoritariamente de tipo IgG, a determinantes antigénicos en la membrana plaquetaria principalmente en los complejos de glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX

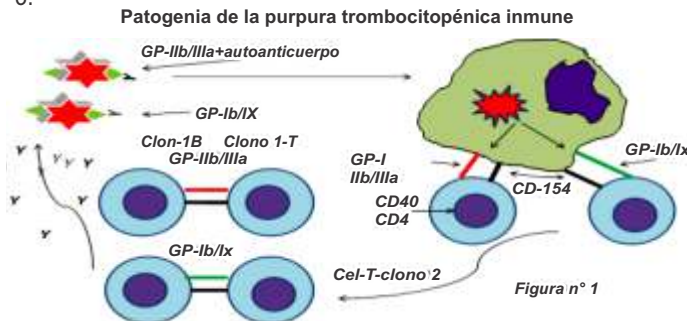
Los factores que inician la producción de anticuerpos son desconocidos, pero muchos pacientes tienen anticuerpos contra varias glicoproteínas al momento que la enfermedad es clínicamente evidente, es el instante en que la GPIIb/IIIa es reconocida por el autoanticuerpo, mientras que los anticuerpos que reconocen la GPIb/IX (complejo) no son generados en esta primera etapa.

La plaqueta cubierta con el anticuerpo es presentada al macrófago a través de receptores Fc y luego son internados y degradados.

El antígeno presentado a las células no solo degrada la GPIIb/IIIa sino que amplifica la respuesta inmune inicial, pero también puede generar epitomes cripticos, (epitome: factor que establece la naturaleza o entidad de un evento antigénico), componente estructural de una molécula de antígeno, que es responsable para una interacción específica con moléculas de anticuerpo, creadas por el mismo antígeno relacionado para otras glicoproteínas de otras plaquetas, activando a las células presentadoras de antígeno.

Expresándose estos nuevos péptidos a lo largo de la superficie de la célula con la ayuda co-estimuladora entre CD154 y CD40 y las citoquinas, las que facilitan la proliferación de la iniciación de CD4-positivo célula-T clonos (T-cell-clono1) y aquellas con especificidad adicional (T-cel-clono2). Los linfocitos T y Linfocitos B que reaccionan con los autoantígenos de las plaquetas han sido detectados en la sangre periférica y en el bazo de los pacientes con PTI y se ha demostrado producción de anticuerpos por células del bazo, sangre y MO (16).

El receptor de la inmunoglobulina célula-B: reconoce el antígeno plaquetario adicional (célula-B-clono 2) son también inducidas a proliferar y sintetizar anticuerpos anti-GPIb/IX, en adición para amplificar la producción de anticuerpos, anti-GPIIb/IIIa, por la células-B del clono 1. Figura n° 3.



Genética

El PTI se ha diagnosticado en gemelos monocigóticos (17). Hallándose una mayor prevalencia en poblaciones de HLA-DRw2 y DRB1-0410.

El HLA-DR4 y DRB1-0410 ha sido asociados con una respuesta desfavorable y favorable a los corticoesteroides respectivamente y el HLA-DRB1-1501 ha sido ligado a una respuesta desfavorable a la esplenectomía

Sin embargo, numerosos estudios no han demostrado una asociación consistente entre PTI y una específica histocompatibilidad mayor de complejo clase I o II.

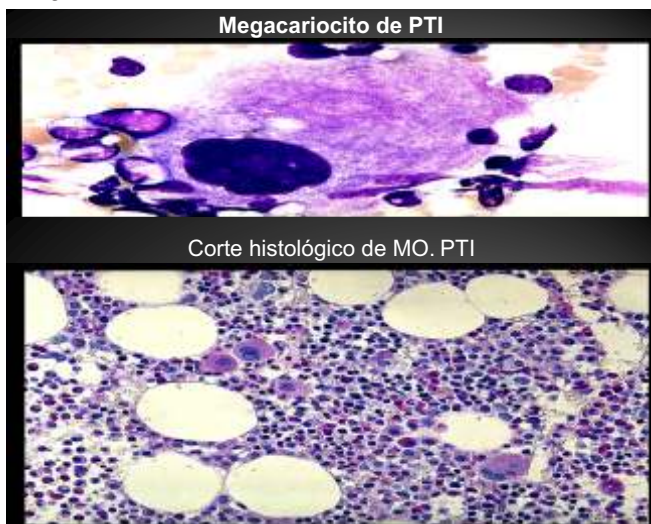
Diagnóstico

El diagnóstico del PTI merece una exclusión de formas secundarias de enfermedades que cursan con trombocitopenia, como por ejemplo LED, estados de inmunodeficiencia, enfermedades linfoproliferativas e infección por virus.

En niños de menos de 3 meses de edad, con pasiva trombocitopenia autoinmune adquirida o trombocitopenia alloinmune, pueden enmascarar PTI. La presencia de una enfermedad nos hablará de una trombocitopenia secundaria.

El examen clínico solo revela la presencia de petequias, hemorragia conjuntival u otros tipos de hemorragia cutáneo-mucosa. El paciente con PTI sólo tendrá trombocitopenia y su hemoglobina será normal, a no ser que tenga una hemorragia severa y de larga data.

El bazo es palpable en el 10% de niños y en el 3% del total, por agrandamiento o por peso después de la esplenectomía (18). Las plaquetas jóvenes contienen más actividad metabólica, ofreciendo éste hecho una explicación porque las hemorragias de PTI, son menos pronunciadas que en los estados de trombocitopenia secundarios por falla de la MO (19). Megacariocito agranular.



MO. Mostrando incremento de megacariocitos, sin evidencias de formación plaquetaria

Anticuerpos asociados a plaquetas

El examen directo del anticuerpo en las plaquetas ha demostrado una sensibilidad de 49% a 66% y una especificidad de 78% a 92%, con el estimado de valores predictivos positivos de 80% a 83% (20) (21).

La detección del anticuerpo unido al plasma es menos usado, recientes técnicas para la medición de los anticuerpos unidos a las plaquetas o específicos contra glicoproteínas de la membrana para GPIIb/IIIa y/o GPIb/IX, observándose que los títulos son inversamente proporcionales con el grado de trombocitopenia.

Se debe recordar que el PTI está asociado con una variedad de desórdenes inmunes como el LED, enfermedades autoinmunes de la tiroides,

El test positivo es una fuerte evidencia para PTI pero la negatividad no es la regla para excluirla. La frecuencia de test positivos y el grado de positividad se incrementa con la severidad de la enfermedad (22). Los anticuerpos también inducen supresión de la megacariocitopoyesis (23).

Tratamiento de PTI

En los adultos el PTI se presenta entre los 18 a 40 años y es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres. Los pacientes con cifras encima de las 50,000 plaquetas son descubiertos accidentalmente, los que se encuentran entre 30,000 y 50,000, pueden tener excesiva hemorragia con el menor trauma, cuando están entre 10, y 30,000, presentan petequias equimosis, cuando el recuento está por debajo de 10,000, pueden presentar hemorragias internas (24).

Requieren generalmente tratamiento los adultos con prednisona oral (1 a 1.5mg/kg), los grados de respuesta varían de 50% a 75%, dependiendo de la intensidad y duración de la terapia.

La mayoría de las respuestas se realizan dentro de las tres primeras semanas pero no hay consenso sobre el tiempo de duración de la terapia, pero la incidencia de remisión continua varía entre 5% a 30%, dependiendo de la duración de la enfermedad (25).

La globulina anti-D inmune (75 mg/kg) es igualmente eficaz en pacientes Rh positivos, generalmente menos tóxica, pero el costo es mayor.

La globulina inmune intravenosa (1g/k/día) por 2 o 3 días es usada generalmente en hemorragias internas, con recuentos plaquetarios que están por debajo de 5,000.

El tratamiento con corticoides administrado por varios días cuando la púrpura es extensa o progresiva y no hay respuesta, porque las remisiones sustanciales son infrecuentes. La decisión de la esplenectomía depende de la severidad de la enfermedad y tolerancia a los corticoides.

Muchos hematólogos recomiendan la esplenectomía dentro de 3 a 6 meses, dosis de prednisona de 20mg a 30mg día, son necesarios para mantener las plaquetas encima de 30,000 (26). El tratamiento de PTI en niños permanece controversial, desde que muchos casos tienen curso favorable, sin tratamiento (27). La incidencia de hemorragia cerebral es de 0.2% a 1% (28).

Estudios clínicos randomizados han demostrado que la terapia con globulina inmune intravenosa acorta la duración de la trombocitopenia de pacientes con valores menores de 20,000 plaquetas, sin embargo, hay reacciones adversas relacionadas con el tiempo de infusión que producen dolor de cabeza, fiebre, náuseas y raramente meningitis aséptica, la dosis recomendada es de 25ug/k/día/ dos días consecutivos (29).

Los esteroides administrados como prednisona 1 a 2 mg/k/día, el resultado es incierto pero las plaquetas se incrementan más rápidamente con dosis mayores, claro que se producen cambios como aumento de peso, osteopenia, y glucosuria, con dosis muy altas.

Pero la relativa eficacia de la inmunoglobulina IV, comparada con dosis elevadas de corticoides no es caso resuelto (30). Los adultos con PTI 2/3 responden a la esplenectomía (31). Los pacientes por debajo de 50,000 plaquetas pueden requerir, corticoesteroides, globulina inmune intravenosa antes de la operación, pero pueden ser esplenectomizados con plaquetas aún más disminuidas.

La mayor causa de sangrado fatal es la hemorragia intracraneal y el riesgo es aún mayor en los pacientes de mayor edad y aquellos que no responden a la terapia.

Se puede aplicar el siguiente esquema:

Los pacientes con 25,000 a 30,000 deberían ser tratados con el fin de obtener un nivel estable de plaquetas, encima de 30,000, o no ser tratados, dependiendo del caso clínico.

Hay alguna evidencia sobre la cual se soporta el hecho de que algunos adultos pueden mantener el nivel adecuado de plaquetas, sin necesidad de esplenectomía.

Cooper (32) ha comunicado que 28 pacientes con PTI Rh+ no esplenectomizados, que recibieron terapia con anti-D, con recuentos de <30,000 plaquetas, el 68% respondieron, los que fueron tratados por 18 meses requirieron de la esplenectomía.

Para el tratamiento inicial comenzar con prednisona (1mg/k/día), si la respuesta ocurre, bajar la dosis y mantener (10 a 15mg/día).

La esplenectomía es recomendada a) si la cantidad de plaquetas no puede ser mantenida b) la remisión es improbable c) si la toxicidad de la droga es severa, practicar inmunización contra neumococo, H influenza y meningococo (vacunas).

Aproximadamente 75% a 85% tienen respuesta inicial a la esplenectomía y de estos de 25% a 40%, recaen dentro de 5 a 10 años.

También se enfoca el tratamiento en tres líneas de terapia

Primera línea, prednisona 1mg/k/día, Danazol 200mg, con prednisona y Rituximab 375mg/m2/IV, por 4 semanas.

Segunda línea: ciclofosfamida oral 150mg por 6 a 8 semanas, ciclosporina 1.25 a 2.5 mg/k/vo

Terapia experimental: Transplante de Stem cell, factor de crecimiento.

Estudios recientes en Italia y Japón han reportado el incremento de incidencia de infección por H pylori, en pacientes con PTI, y remisión parcial o completa después de la erradicación de la infección. Un estudio reciente prospectivo en USA mostró incremento de la incidencia de H pylori en pacientes con PTI, con respuesta siguiendo a su erradicación (33).

Consideraciones para el tratamiento

Hemorragia	<30,000 plq	30,000 a 50,000	50,000
Transfusión de plaquetas Globulina Inmune IV 1g/kg/día x 3 días	Prednisona 1.0 a 1,5 mg /kg/día Globulina anti-D inmune 75/mg/Kg	Prednisona o no tratamiento	No tratamiento

Trombocitopenia inducida por drogas

Aunque las drogas, son causa común en adultos de trombocitopenia, mediada por mecanismo immune, la etiología de la droga es a menudo inicialmente no reconocida.

La mayoría de casos de trombocitopenias inducidas por drogas son causadas por anticuerpos dependientes de las drogas y que son específicos para la estructura de la droga y unidos a las plaquetas a través de la region Fab pero solo en presencia de la droga.

Generalmente las trombocitopenias inducidas por drogas ocurren 1 a 2 semanas después de iniciado el tratamiento con una droga, sin embargo, trombocitopenias severas pueden ocurrir inmediatamente después de la administración de una droga antitrombótica.

Drogas que producen trombocitopenia

Múltiples drogas han sido descritas capaces de producir trombocitopenia, dentro de las listas de drogas; las más frecuentemente reportadas con evidencia definitiva son Panadol, Danazol, Quinidina, Rifadin, Vancomicina, ReoPro y con evidencia probable Tegretol, Diabinese, Bactrin etc.

Patogénesis

Los anticuerpos droga-dependientes corresponden a una clase inusual de anticuerpos que se unen firmemente al epitope (determinante antigénico de estructura conocida) en la glicoproteína en la superficie de las plaquetas, solo en la presencia de una droga sensibilizante.

Trombocitopenia Inducida por heparina

La incidencia de la trombocitopenia inducida por heparina es de 1% a 4% en pacientes tratados con heparina no fraccionada, administrada por tiempo mínimo de 7 días. Los pacientes sometidos a cirugía poseen riesgo de trombocitopenia.

La trombocitopenia inducida por heparina se ve con menos frecuencia en población infantil y es rara en mujeres embarazadas (34). Casi todos tienen anticuerpos contra el complejo heparina-plaqueta-factor-4, recientes evidencias sugieren la participación de factor-4 en la formación de trombo.

La trombocitopenia inducida por heparina, debe ser considerada en el diagnóstico diferencial, cuando el paciente que está recibiendo heparina desarrolla efecto clínico inesperado de trombocitopenia con o sin trombosis.

Girolami y col (35) estudiaron 598 pacientes que recibieron HNF, para comprobar la aparición de Trombocitopenia inducida por heparina. El diagnóstico de Trombocitopenia inducida por heparina es aceptando este diagnóstico en: 1) En ausencia de otra explicación para la trombocitopenia 2) La ocurrencia de la trombocitopenia al menos 5 días después que la heparina fue detenida 3) La normalización del recuento de plaquetas se normalizó 10 días de la suspensión de la heparina. Y la Trombocitopenia Inmune producida por heparina, solo fue aceptada con la demostración de anticuerpos dependientes de la heparina (11 pacientes desarrollaron un recuento plaquetario menor del 50% del recuento basal) en pacientes a los cuales se administró profilácticamente heparina 0.8% de pacientes presentaron (HIT) es decir 5 casos.

Es importante diferenciar la trombocitopenia producida por la heparina en sus dos formas: inmune (HIT) de la no inmune (HnolT), existen evidencias definitivas que la heparina puede contribuir a una trombocitopenia temprana, la cual es ligera y transitoria (36). Casi todos los pacientes con TIH tienen anticuerpos contra el complejo heparina/factor plaquetario 4, en el plasma cuando la enfermedad está presente (37).

Aunque diversas clases de anticuerpos han sido detectados parece que los pacientes con títulos más altos de IgG son los de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad.

El complejo IgG/heparina/FP4 activa las plaquetas a través de receptor Fc de la plaqueta, lo que da como resultado la posterior liberación de FP4 que amplifica el proceso. En adición, este proceso resulta también en la activación de la trombina y por lo tanto un eventual estado hipercoagulable (38).

La trombocitopenia producida por la heparina tiene dos formas de presentación, una temprana y benigna, reversible que corresponde al componente no inmune y una tardía, más seria mediada por componente inmune. La relación de la trombocitopenia no inmune asociada con heparina es incierta, desde que el nivel de plaquetas se recupera a pesar de continuar la administración de la heparina (39).

La trombocitopenia inducida en forma inmune (TIH) es caracterizada por activación plaquetaria asociada IgG y con sustancial riesgo de complicaciones trombóticas. La trombocitopenia persiste a no ser que se discontinúe la heparina, aproximadamente el 1% aparece a los 7 días y el 3% a los 14 días.

La trombocitopenia no inmune, además de ser usualmente ligera, ocurre dentro de los primeros días, los pacientes no exhiben síntomas y el nivel plaquetario se recupera a los 3 o 4 días siguientes a pesar de continuar la heparina.

Casi todos los pacientes con TIH tienen anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, en el plasma cuando la enfermedad se ha desarrollado. Clínicamente la heparina produce tres tipos de lesiones en la piel: lesiones urticariales, pápulas eritematosas y necrosis de la piel. La necrosis de la piel es la lesión más seria, generalmente se desarrolla al quinto día, siguiendo a la administración subcutánea de la heparina con riesgo para eventos trombóticos (40).

Tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina

El tratamiento se hace con Danaparoid sódico, que es una mezcla de glucoaminoglicanos, que tiene predominante actividad contra el Xa.

Con Hirudin recombinante, que inactiva la trombina, Warfarina y Arvin que actúa produciendo proteólisis de fibrinopéptido A.

Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT es una severa trombosis microvascular caracterizada por agregación sistémica de las plaquetas, produciendo isquemia de los órganos comprometidos y acentuada trombocitopenia, pero con incremento de los megacariocitos en la MO y además fragmentación de hematíes, con presencia de estos elementos en sangre periférica llamados esquistocitos.

La fragmentación de los hematíes ocurre, presumiblemente porque el flujo de sangre a través de áreas turbulentas de la circulación, que permite el choque de los eritrocitos con áreas ocluidas parcialmente por los agregados plaquetarios, apareciendo los esquitocitos o “split”, en sangre periférica en > 1%, como indicador de anemia hemolítica microangiopática.

La DHL se encuentra muy elevada como consecuencia de la hemólisis y de las células tisulares necróticas, generalmente el recuento de plaquetas está por debajo de 20,000 plaquetas xmm³.

El cuadro clínico puede ocurrir, después de semanas o meses de exposición a mitomicina, ciclosporina, poliquimioterapia, irradiación total del cuerpo o en trasplante de MO alogénica, riñón o hígado.

Otras microangiopatías trombóticas incluyen el síndrome urémico hemolítico (HUS), el cual puede ser adquirido por la ingestión de bacterias enterohemorrágicas, *Escherichia coli* 0157-H7 la que producen Shiga-toxina.

La PTT familiar es rara, usualmente aparece en la infancia y puede recurrir como “recaídas crónicas” de episodios de PTT, casi con intervalo de tres semanas de promedio.

La forma idiopática adquirida se reconoce que ocurre en adultos y jóvenes siguiendo a tratamientos recibidos, como ocurre en el 11% a 36% de pacientes. Una pequeña fracción de pacientes tratados por trombosis arterial con receptor plaquetario adenosina difosfato, como el Ticlid o copidogrel, desarrollan PTT dentro de las pocas semanas de iniciado el tratamiento (41)

Condiciones capaces de producir PTT

En la púrpura trombocitopénica trombótica cinco signos y síntomas son asociados con PTT: trombocitopenia, anemia hemolítica angiopática, anormalidades morfológicas de los hematíes, fiebre y falla renal. Figura n° 4.

La trombocitopenia, presencia de esquitocitos y elevación de DHL, son de suficiente mérito para sugerir el diagnóstico.

La isquemia oclusiva de cerebro y de tracto gastrointestinal es común y puede ocurrir también disfunción renal.

La PTT adquirida o idiopática ocurre en adultos o niños mayores como respuesta al tratamiento. Una pequeña fracción de pacientes tratados por trombosis con Ticlopidina, Ticlid o Copidogrel, desarrollan PTT, después de pocas semanas de iniciada la terapia (42).

En 1982, se describieron la presencia de “grandes multímeros de von Willebrand en el plasma de 4 pacientes con recaídas crónicas de PTT.

Ahora hay evidencia convincente, que estos “grandes multímeros de vW”, son los causantes de la aglutinación de las plaquetas, los monómeros de FvW pesan 280,000 daltons y los multímeros su masa se mide en millones de daltons.

Las células endoteliales son estimuladas para secretar los multímeros por la histamina, sigatoxina, factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), interleukina (IL).

El ADAMTS-13 (Metal proteasa-disintegrina TSP-cub-cub) su ausencia o la reducción severa de ADAMTS-13, en la PTT familiar, es usualmente una consecuencia del homocigoto o doble heterocigoto, mutación de ambos alelos ADMTS-13, localizados en el cromosoma 9q34 (43).

Clasificación de la PTT

ADAMTS-13 (actividad ausente) < 5%

ADAMTS-13 mutación

Crónicas de PTT

Presentación en la infancia o tardía

Autoanticuerpos contra ADAMTS-13

Transitoria

Recurrente

Asociada

ADAMTS-13: defecto transitorio

De producción

En embarazo

Presentación clínica

PTT-familiar.Recaídas

PTT adquirida idiopática

Simple episodio

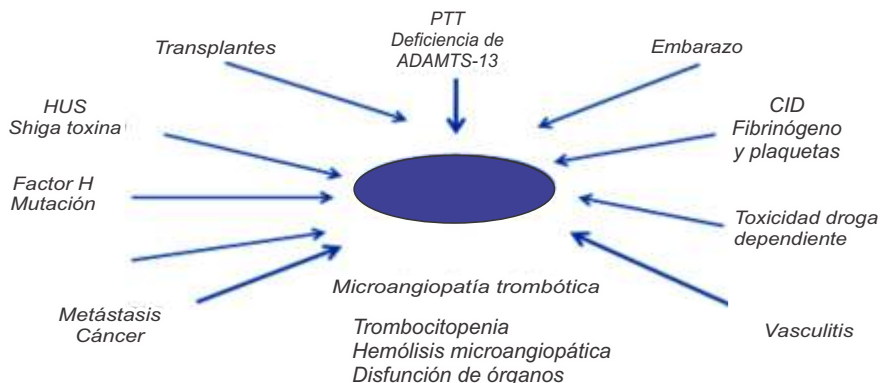
Recurrente (intermitente PTT)

Ticlopidina/copidogrel

¿PTT adquirida?

Asociada a PTT<5%, pueden

Presentar anticuerpos



Factores relacionados con PTT

Patofisiología del PTI

El FvW es sintetizado primariamente por las células del endotelio vascular en el retículo endoplásmico, el dímero de FvW se produce por la unión con otro monómero, a través del bisulfito, cercano a la C Terminal.

El FvW en su tránsito por el aparato de golgi es clivado formándose los multímeros por la unión de un bisulfito N Terminal, estos multímeros de FvW son almacenados en los cuerpos Weibel-Palade o secretados al plasma, los multímeros de FvW son muy activos para unirse a las plaquetas y al colágeno, normalmente los multímeros son despolimerizados en pequeños multímeros, que varían en tamaño de 500 a 20,000KDa.

Esta despolimerización es catalizada por la metaloproteasa ADAMTS-13, por tal motivo la deficiencia de ADAMTS-13, causada ya sea por mutación genética, inhibidores o por autoanticuerpos u otras etiologías son las que llevan a la acumulación de grandes multímeros en el plasma.

Figura n° 1

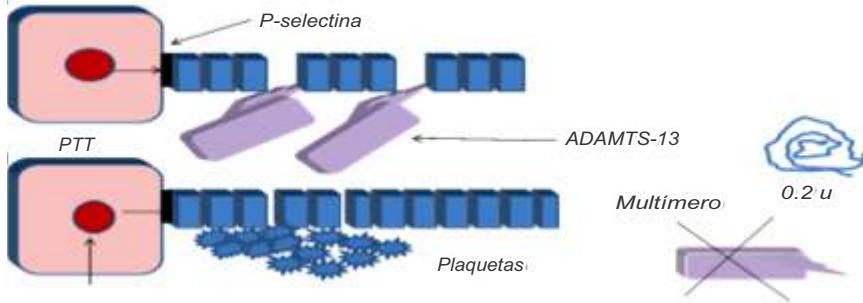


Figura n°1

Estos multímeros son los que promueven la trombosis plaquetaria microvascular, resultando en consumo de plaquetas y hemólisis, una vez que los microtrombos son formados en el cerebro o riñón, el paciente sufrirá disfunción neurológica o falla renal.

Se ha observado ocasionalmente bajos niveles de ADAMTS-13 en varias condiciones, incluyendo tratamiento con heparina, sepsis severa, y HUS (44).

Pero la actividad de ADAMTS-13 es comúnmente detectada y las severas deficiencias aparecen específicamente en PTT (45).

Clínica de PTT

- Los pacientes tienen < del 5%, de actividad de ADAMTS-13
- La edad media: 39 años (19 a 71 años)
- Incidencia en mujeres 82%
- Obesidad 55%

Síntomas

- Neurológicos 59%
- Náuseas, vómitos, diarrea 27%
- Dolor abdominal 27%
- Debilidad 18%
- Duración de los síntomas 6 días (1 y 21 días)

Anormalidades neurológicas

- Severas 45%
- Medias 14%
- Ninguna 41%

Falla renal

- Falla renal aguda 5%
- Insuficiencia renal 36%
- Normales: 59%
- Recuento de plaquetas 9,000 xmm³ (4,000 y 27,000)
- Hematocrito 21% (13 y 30%)
- DHL 1,431 (436 y 3,909)
- Referencia: George (46) Hematology 2004.

Tratamiento

En 1979, Byrnes y Khurama (47), comunican que las recaídas de PTT pueden ser prevenidas o revertidas por la infusión de pocas unidades de plasma fresco congelado y/o el sobrenadante de crioprecipitado.

En 1998 Tsai y Lian (48) y Burlan (49) demostraron que estos productos plasmáticos contienen ADAMTS-13, activo que sirve para corregir el problema de deficiencia

Con el intercambio de plasma, casi el 80% a 90% de pacientes con PTT sobreviven a un episodio, pero usualmente tienen daño de un órgano. Bajos títulos de autoanticuerpos ADAMTS-13, están asociados con una mejor respuesta a procedimientos de recambios plasmáticos.

La producción de autoanticuerpos ADAMTS-13 puede ser suprimida con dosis elevadas de glucocorticoides o de 4 o 8 dosis semanales de rituximab (anticuerpo monoclonal contra CD20) y con la esplenectomía.

Síndrome urémico hemolítico

El PTT y el HUS fueron descritas inicialmente cómo dos enfermedades separadas pero muchos rasgos clínicos pueden estar presentes en ambas enfermedades. Los síntomas mínimos pueden ser compartidos con otras causas clínicas, como son trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, trombos primarios de plaquetas (trombos hialinos) en arteriolas terminales y capilares están presentes, pero estos hallazgos patológicos no son específicos para PTT o HUS, estando también presentes en pacientes con hipertensión maligna, nefroesclerosis, escleroderma, falla renal aguda por rechazo y pre-eclampsia, por lo que la diferenciación puede resultar difícil, por ser condiciones similares a PTT y HUS.

El síndrome urémico hemolítico es una complicación trombótica de la infección por *Escherichia coli* O157:H7, la que produce la "shiga toxina", porque esta toxina contiene factores que promueven el ataque de la mucosa intestinal y colitis. Pero estos efectos tóxicos relacionados con la Shiga-toxina están focalizados en las células endoteliales glomerulares, por su gran cantidad de receptores de glicosfingolípidos receptores para la toxina que una vez unidos con la toxina pueden iniciar la producción de endotelina-1, la que puede inducir vasoconstricción y provocar falla renal aguda.

Los niños que desarrollan SUH tienen valores significativamente medios altos del fragmento 1+2 de la protrombina, de antígeno t-PA, PAI-1, (inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1) y complejo t-PA activador/inhibidor tipo-1 (PAI-1) y dímero-D (50).

En niños sin infección complicada, estas anomalías preceden el desarrollo de la azotemia y trombocitopenia, cuando el SUH estuvo presente se incrementó la concentración de B-2-microglobulina y t-PA antígeno, t-PA-PAI-1 (complejo,) dímero-D. En el SUH, la generación de trombina (probablemente es debida a la acelerada trombogénesis) e inhibición de la fibrinólisis que precede a la injuria renal (51).

Bibliografía

1. Newman PJ. Platelet GPIIb-IIIa: Molecular variations and alloantigens. *Thrombosis and Haemostasis*. 1991;66(1) 11-118.
2. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB and Zehnder J. Congenital and acquired thrombocytopenia *Hematology* 2004; 390-406.
3. Balduini CL, Jolascon A, Saviol A. Inherited thrombocytopenias from genes to therapy. *Haematologica* 2002; 87:860-880.
4. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: long-term follow up of 62 cases *Blood* 1993; 82:2961-2966.
5. Cawley JC, Hayhoe PGJ. The inclusions of the May-Hegglin anomaly and Dohle bodies of infection: an ultrastructural comparison *Br J Haemat* 1972; 22: 491-496.
6. Hynes RO. The complexity of platelet adhesion to extracellular matrices. *Thromb Haemostas*. 1991; 66: 40-43.
7. Collier BS, French DI. Hereditary qualitative platelet disorders. Williams. *Hematology* 6ª Ed, McGraw-Hill 2001:1551-1581.
8. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the Wiskott-Aldrich syndrome: Long-term follow-up of 62 cases. *Blood*. 1993; 82:2961-2966.
9. Bussel JB. Congenital and acquired thrombocytopenia *Hematology* 2004: 390-406.
10. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age *Blood* 1999; 94: 909-913.
11. George JN, el Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ. Eds 6ª. Williams *Hematology*. New York. McGraw-Hill. 2001.
12. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanism of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989; 320:974-980.
13. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A Practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
14. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, Aulvin RC, Dubach R. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953; 38: 433-469
15. Kuwana M, Okazaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998; 102: 1393-1402.
16. George JN, Rizvi MA. Thrombocytopenia. En. Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn V. 6ª ed. Williams *Hematology*. New York. McGraw-Hill 2001; pp: 1495-1539.
17. Emmons RUB, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996; 87: 4068-4071.
18. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura. Assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 1:57-61.

-
19. Kuwana K, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998; 102:1393-1402.
 20. Kunicki TJ, Newman Pj. The molecular immunology of human platelets proteins. *Blood* 1992; 80: 1386-1404.
 21. McMillian R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) *Thrombos Haemostas* 2003; 1:485-491.
 22. McMillian R, Wang L, Tower A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult chronic ITP patients. *Blood* 2004; 103:1364-1369.
 23. McMillian R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997; 126: 307-314.
 24. Difino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, Gottlieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura; clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69: 430-442.
 25. Cines DB, Branchette VS, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
 26. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999; 105: 871-875.
 27. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhagic in idiopathic thrombocytopenic purpura *Arch Dis Child.* 1994; 71: 251-253.
 28. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura *Lancet* 1994; 344: 703-707.
 29. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methyl prednisolone, pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1996; 85: 910-915.
 30. George Jn, El-Harade MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura *N Engl J Med* 1994; 331: 1207-1211.
 31. Cooper N, Woloski BMP, Fodero EM, et al. Does treatment with intermittent infusion of intravenous Anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002; 99: 1922-1927.
 32. Michel M, Cooper N, Frissoira JC, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori*: initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2003; 103: 890-896.
 33. Zehnder JL. III Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology* 2004: 401-404.
 34. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study *Blood* 2003; 101: 2955-2959.
 35. Zehnder JL. III Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology* 2004: 401-404.
 36. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreud L. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65: 64-73.
 37. Linhoff-Last E, Gerdson F, Ackermann H, Bauer-sachs R. Determination of heparin platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 113: 886-890.

-
38. Visetin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complex with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 81-88.
 39. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
 40. Kelton JG, Sheridan D, Santos A, et al. Heparin induced thrombocytopenia: laboratorio studies *Blood* 1988; 72: 925-930.
 41. Moake JL. Thrombotic microangiopathies *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
 42. Moake JL. Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura *Hematology* 2004:406-442
 43. Levy GA, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutation in a member of the ADAMTS gen family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413:488-494.
 44. Remuzzi G, Galbucera M, Noris M, et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADMTS-13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2002; 100:778-785.
 45. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle B. von Willebrand factor-cleaving proteasa (ADAMTS-13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100: 710-713.
 46. George JN. II Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura *Hematology* 2004: 416-421.
 47. Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *New Engl J Med* 1997; 279:1386-1389.
 48. Tsai HM, Lian EC-Y. Antibodies of von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1998; 339:1585-1594.
 49. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand purpura and hemolytic uremic syndrome. *New Engl J Med* 1998; 339: 1578-1584.
 50. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:23-32
 51. Nevard CH, Jurd RM, Lane DA, Philippou H, Haycock GB, Hunt BJ. Activation of coagulation and fibrinolysis in childhood diarrhea-associated with haemolytic syndrome. *Thromb Haemost* 1997; 78:1450-1455.

Título XIX

Púrpuras Vasculares

Definición

Esta patología tiene su origen en el factor vascular, pero que ha ido perdiendo importancia a pesar que el sistema vascular ahora se considera como un órgano por la dimensión de su extensión y por las múltiples funciones que desarrolla, sin embargo, hay un grupo de diátesis hemorrágicas en las cuales no es posible demostrar una alteración plaquetaria o algún otro trastorno del mecanismo de la coagulación. Ahora es conocido que estos trastornos clínicos, son producidos por la incapacidad de los vasos sanguíneos para desempeñar su función en la hemostasia primaria, caracterizándose únicamente por la aparición de petequias y equimosis cutáneas y raramente hemorragias mucosas, pudiéndose originar por alteración del tejido vascular o perivascular, reacción inmunológica, lesión tóxica o inflamatoria, en estas patologías los exámenes de laboratorio de coagulación son negativos.

Clasificación

Las púrpuras vasculares, pueden dividirse en:

- Hereditarias y
- Adquiridas

Púrpuras vasculares hereditarias

Las púrpuras vasculares hereditarias no se suelen ver en la consulta pediátrica, porque este tipo de púrpura aparece en el segundo o tercer decenio de la vida. La afectación usualmente corresponde a los vasos de menor calibre y puede comprometer al vaso mismo, como es el caso de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Redu-Osler-Weber o al tejido conectivo elástico de la adventicia media como el syndrome de Marfan y Ehlers Danlos.

Enfermedad de Rendú-Osler Weber

También denominada telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), es un desorden genético del tejido conectivo vascular (1) que se trasmite con un carácter autosómico dominante y penetrancia variable, caracterizado por epistaxis, presencia de telangiectasias vasculares de piel, tejido mucoso, órganos viscerales y sistema nervioso central y manifestaciones viscerales de la enfermedad. La misma involucra a los vasos sanguíneos, por lo que algunos le dan el nombre de vasculopatía.

La prevalencia se estima en 1 caso por cada 5,000 a 8,000 habitantes, se ha descrito dos mutaciones que involucran a los genes ALK-1 y endoglin, resultando en los tipos 1 y 2 de THH (2). La ocurrencia de episodios espontáneos y recurrentes de epistaxis y la presencia de telangiectasia, así como las malformaciones arteriovenosas viscerales (principalmente afectan pulmón, hígado, cerebro y tracto digestivo) son las responsables de las manifestaciones clínicas y constituyen el punto básico para el diagnóstico (3).

El diagnóstico se basa en los siguientes criterios: historia familiar, telangiectasia y malformaciones vasculares. Se considera el diagnóstico definitivo si existen tres criterios y sospechoso si solo están presentes dos criterios.

El tratamiento de estos pacientes se basa en la cirugía, la coagulación por láser y empleo de productos esclerosantes.

Púrpuras adquiridas

Son más frecuentes que las anteriores, siendo las más importantes:

La púrpura de escorbuto

Este trastorno es debido a déficit de vitamina C, el que origina falta de síntesis de colágeno en la pared vascular y en el tejido conjuntivo perivasculares de piel y mucosas. En la actualidad es una afección rara, que requiere la privación de ingreso de la vitamina C de por lo menos 6 meses para que la sintomatología aparezca.

El examen físico demuestra la presencia de equimosis de un tamaño que oscila entre 1 a 8 cm, situados más a menudo en los brazos, en las manos y los pies también puede existir extensas extravasaciones sanguíneas que se presentan de preferencia en las extremidades inferiores, además es posible hemorragias puntiformes, dispuestas alrededor de los folículos pilosos y son bastante raros los casos de hemorragia gingival, asociada a tumefacción y marcado enrojecimiento de la encía.

Púrpura de Schonlein Henoch

La púrpura inmunológica de Schonlein Henoch, es la más importante de las púrpuras adquiridas. De acuerdo a Osler, la primera descripción de esa entidad es la de Willan, en su libro "Cutaneous disease" aparecido en 1808, relata un caso de púrpura muy extensa que presentaba además intenso dolor abdominal, vómitos, diarreas y deposiciones sanguinolentas, añadiendo a la púrpura edema de muslos, de manos y lesiones de la piel de aspecto polimorfo.

Osler, en el último de sus artículos, sugirió la participación de un fenómeno anafiláctico en la producción de la púrpura y de alguna de las manifestaciones de la enfermedad, esta opinión encontró acogida y de allí la denominación de púrpura anafilactoide que le diera Frank, o de púrpura alérgica de Wintrobe.

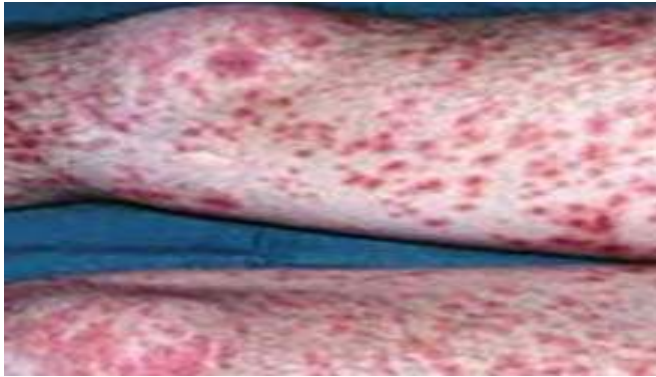
El síndrome de la púrpura de Schonlein Henoch, se define como una condición en la que se produce hemorragia no traumática y con plaquetas abundantes.

En realidad se desconoce su etiología, aunque se ha asociado a una respuesta inmune anormal a infecciones por estreptococo beta hemolítico grupo A, estafilococo, shiguela, micoplasma, varicela, rubéola y sarampión, también han sido implicados medicamentos, vacunas, picaduras de insectos y algunos alimentos. La hipótesis inmune se apoya en la presencia de complejos circulantes inmunes de IgA y por el depósito de IgA glomerular en pacientes con trastorno renal grave, en la enfermedad se pueden afectar varios órganos, como lo describió Willan, en su descripción de 1808.

Compromiso cutáneo:

Consiste en un exantema maculopapular simétrico, localizado en las superficies extensoras de los miembros. Las lesiones purpúricas a) son más comúnmente pequeñas puntiformes, de un diámetro de pocos milímetros, aparecen habitualmente agrupadas, su color es bastante característico, una mezcla entre "rojo hemorrágico y rojo congestivo", su duración es variable de horas o días, al desaparecer dejan transitoriamente una pigmentación de color café.

B) Compromiso articular: la sintomatología articular aparece una vez que el exantema es evidente y se caracteriza desde una artralgia monoarticular hasta compromiso de varias articulaciones, con limitación del movimiento, algunas veces el compromiso articular es migratorio, las articulaciones más afectadas son las rodillas, pero también la tibiotarsiana, codos y radiocarpiana.



Lesiones cutáneas de la púrpura de Schonlein-Henoch

Sintomatología abdominal:

El compromiso del tubo digestivo es uno de los rasgos clínicos más importantes de la enfermedad, no solo por su frecuencia e importancia diagnóstica, sino que también por la gravedad que a veces reviste. El dolor cólico puede aparecer antes que el exantema, correspondiendo el síntoma a las lesiones purpúricas intestinales que generalmente comprometen el ileon, el cólico suele acompañarse de náuseas, vómitos y heces con sangre o verdaderas melenas.

Los síntomas abdominales son provocados por el edema que infiltra la pared del intestino o por la sangre que se acumula en ésta o por debajo de la serosa, el edema y la extravasación sanguínea interfieren la motilidad intestinal y provocan signos de irritación peritoneal que simulan una obstrucción intestinal. La distension de la pared intestinal por el edema y la hemorragia explica las zonas de necrosis que se desarrollan y que pueden llevar a la perforación y la peritonitis consecutiva.

Compromiso articular

La sintomatología articular aparece luego que el exantema es evidente. Los pacientes se quejan de dolores que pueden comprometer una o varias articulaciones, que pueden ser migratorias, más a menudo fugaces, comprometiendo más frecuentemente la rodilla, la tibiotarsiana, codos y radiocarpiana, pudiendo persistir el compromiso por una semana a dos meses.

Compromiso renal:

Está presente en el 50% de los niños, en la mayoría de los casos es leve, con hematuria microscópica, pero puede presentarse una hematuria evidente, el compromiso renal aparece por lo general con el inicio de la enfermedad, en algunos casos puede constituir un síndrome nefrítico. El diagnóstico es clínico, pero debe diferenciarse de otros tipos de púrpuras no trombocitopénicas, como las producidas por gérmenes y por drogas.

Púrpuras medicamentosas

Las drogas suelen provocar púrpura sin que se demuestre una disminución concomitante en el número de plaquetas, pueden ser el producto de una lesión de vaso o de una alteración numérica o funcional de las plaquetas. Muchas drogas son capaces de producir este cuadro, el allopurinol, atropina, furosemida, barbitúricos, digoxina, penicilina etc.

Púrpuras infecciosas

Se pueden producir por daño vascular directo, por el microorganismo que produce la infección, por toxinas, por embolias sépticas o por complejos inmunes. Se trata de púrpuras habitualmente benignas que ceden con el cuadro infeccioso.

Púrpura Senil

Es característica de la senilidad, descrita por Bateman hace más de un siglo. Caracterizándose por la presencia de equimosis, que se implanta de preferencia en las zonas de piel delgada: piel de la cara, sobre las articulaciones radiocarpianas y en dorso de las manos.

Las lesiones equimóticas son irregularmente redondeadas, su extensión varía entre 2 a 4cm, delimitando en forma muy nítida con las áreas vecinas sanas, evolucionando en una a dos semanas, persistiendo posteriormente en una zona de color café que desaparece al cabo de un tiempo. Su incidencia aumenta en la octava y novena década.

Bibliografía

1. Geisthoff UW, Koster M, Fischinger J, Schneider G. Rendú-Osler-Weber syndrome. A complex systemic disease. *Qual Life Res.* 2004; 13: 1715-1723.
2. Pérez de Molino A, Zarrabeitia R, Fernández A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Med Clin* 2005; 124:583-587.
3. Sabba C, Pasculli G, Cirulli A, Gallitelli M, Virgilio G *Guastamachia E. Rendú-Osler-Weber disease: Experience with 56 patients. Ann Ital Int, 2002;17: 173-179*

Título XX. Deficiencia de los factores de coagulación

Introducción

La deficiencia de uno o más factores de la coagulación predisponen al sangrado, produciendo enfermedad hemorrágica, aunque son raras sin embargo están distribuidas por todo el mundo. Los homocigotos u heterocigotos compuestos por genes mutantes, presentan manifestaciones hemorrágicas que varían en severidad, generalmente relacionadas con el nivel de factor deficiente.

Numerosas mutaciones han sido identificadas en genes que codifican los factores II, V, VII, X, XI y XIII. Para algunos factores como el II, VII, y X, estas mutaciones dan lugar comúnmente a proteínas disfuncionales, mientras que la de los factores V, VII, VIII, IX, XI y XII, corresponden comúnmente a verdaderas deficiencias.

Las más comunes deficiencias son las que corresponden al factor de von Willebrand y factores VIII y IX.

Los factores de la coagulación pueden ser agrupados en dos sistemas el 1) de procoagulación y el 2) de anticoagulación.

Dentro del sistema de procoagulación se encuentran los siguientes factores relacionados:

- **Con la activación por lesión:**
 - Factor Tisular
 - Factor VII:

- **Relacionados con la activación por contacto**
 - Factor XII
 - KAPM
 - PKC
 - Factor XI

- **Relacionados con el núcleo coagulativo**
 - Factor VIII
 - Factor de von Willebrand
 - Factor IX
 - Factor X
 - Factor V
 - Factor II

- **Relacionados con la formación de fibrina**
 - Factor I
 - Factor XIII

-
- **Relacionados con la Anticoagulación**
 - Independientes de la Proteína C- PC
 - Inhibidor del Factor Tisular-TFPI
 - Glucoaminoglicanos
 - Antitrombina-AT
 - Cofactor II de la Heparina- CIIH
 - *Proteína Z-PZ*

 - **Relacionados con la Proteína C**
 - Proteína C
 - Trombomodulina – TM
 - Proteína S- PS
 - Complemento-4BP- C4BP
 - Receptor endotelial de la proteína C-EPCR

 - **Profibrinólisis**
 - Proteína unida al C4b- PG
 - Activador tisular del plasminógeno-t-PA
 - u-PAActivador ureico del plasminógeno- uPA

 - **Antifibrinólisis**
 - Inhibidor de la vía del factor tisular-TAFI
 - Alfa-2 antiplasmina
 - PAI-I Inhibidor del activador del plasminógeno PAI-I
 - PAI-2 Inhibidor del activador del plasminógeno- PAI-2
 - Inhibidor de la Proteína C- PC-I

En el sistema procoagulante existe la **trombina**, como la enzima más importante y la **plasmina** como la enzima más importante dentro del mecanismo anticoagulante.

Deficiencia del factor II

La hipoprotrombinemia y disproteïnemia son raras y genéticamente heterogéneas, caracterizadas por ligero a moderado sangrado. En ambas se alteran la generación de trombina.

El factor II es una glucoproteína de síntesis hepática, dependiente de la vitamina K. Es el zimógeno precursor de la trombina, que es la serina proteasa, más importante del proceso de coagulación con un T/2 de 2 a 3 días.

El gen de el factor II se encuentra localizado en el centrómero del cromosoma 11, su defecto provoca diátesis hemorrágica, pero existen disproteïnemias, ligadas a riesgo de incremento trombótico.

Clínica

La hipoproteïnemia heredada y la disproteïnemia son caracterizadas por ligero a moderado sangrado mucocutáneo, usualmente correlacionado con el grado de deficiencia funcional de la protrombina.

Cuando los niveles de protrombina son menores del 1%, el sangrado puede ocurrir en forma espontánea de 2% a 5%, la hemorragia puede ser variable y en el 5% a 50% usualmente se presenta frente a traumatismos mayores.

Exámenes de laboratorio

TP: prolongado

TT: normal

PTT: prolongado

Determinación de factor correspondiente

Este tipo de resultado también es visto en deficiencia heredada del V y X, deficiencia de vit K, terapia con warfarina, enfermedades del hígado y anticoagulante lúpico.

Tratamiento

Plasma fresco congelado

Terapia con complejos concentrados de los factores II, VII, X.

Deficiencia de factor VII

El factor VII es una glicoproteína de síntesis hepática, dependiente de la vit K, la forma activa se comporta como una serino proteasa que tiene como cofactor al factor tisular (FT), está localizado en el brazo largo de cromosoma 13 y tiene T/2 de 5 horas, corresponde ha una deficiencia de herencia autosómica recesiva, siendo sintomático solo en los pacientes homocigotos.

Clínica

Los pacientes que tienen menos del 1% de factor son indistinguibles de la hemofilia severa salvo la determinación de los niveles de factores, con 5% de factor o más tienen enfermedad ligera, epistaxis, gingivorragias, menorragias y desarrollan hematomas con facilidad.

Laboratorio

PTT: normal

TP: alargado

Determinación de factor correspondiente

Terapia

Factor VIIa recombinante

Factor X

El factor X es una glicoproteína de síntesis hepática dependiente de la vit K, el gen que codifica al FX se encuentra en el extremo del brazo largo del cromosoma 13, se activa por acción del complejo FT-FVIIa o de la tenasa intrínseca (FVIIa-FIXa-FL-Ca⁺⁺).

El factor Xa puede ser inhibido localmente por el (TFPI) y también por la antitrombina.

La herencia de este factor es autosómica recesiva y son afectados varones como mujeres.

Los heterocigotos tienen niveles de FX, aproximadamente de 50% y generalmente son asintomáticos con pequeño cambio de estructura por delección.

Clínica

Las manifestaciones clínicas están relacionadas con los niveles funcionales de factor X, los que tienen menos de 1%, presentan sangrado espontáneo siguiendo a un trauma. El sangrado primariamente se localiza: en las articulaciones, tejidos blandos y membranas mucosas. En los heterocigotos o en las ligeras deficiencias de factor, el sangrado es menos común.

Laboratorio

TP: prolongado

PTT: prolongado

La activación de FX, por el veneno de víbora prolongado.

TT: normal.

Determinación del nivel del factor

Terapia

Frente al sangrado se debe mantener por lo menos el 30% de valor normal, puede aplicarse complejo de protrombina, no recomendando administración por encima de las 2,000 unidades por el peligro de producirse trombosis y aún CID, puede emplearse también plasma fresco congelado 1ml/1 unidad de FX.

Deficiencia de factor V

El factor V es una glicoproteína de cadena única que se sintetiza fundamentalmente en el hígado y los megacariocitos, no es una serinoproteasa, actúa como cofactor de la PC en la inactivación del VIIIa y el T/2 es de 14 horas.

Su defecto puede causar, aunque no siempre, grandes trastornos hemorrágicos, sin embargo, existe una anomalía de FV (resistencia a la PC) que puede causar trombosis.

El 80% de este factor se encuentra en el plasma, el resto en las plaquetas (en su superficie o almacenadas en los gránulos alfa) la trombina es el principal activador fisiológico de FV.

Su tipo de herencia es autosómica recesiva, con localización en el cromosoma 1q21-25, es raro que se manifieste en los heterocigotos.

El FV es activado por protólisis de la trombina o el FX^a. La unión de el FV^a y FX^a con los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta, en presencia de Ca⁺⁺, forman el complejo de protrombina, el que cataliza la conversión de protrombina a trombina. Y el FV^a es inactivado por la PC^a.

En los heterocigotos la actividad del FV varía entre 26% y 60% y son usualmente asintomáticos, el T/2 de FV es de 12 a 14 horas.

Clínica

Los homocigotos con valores entre 1% a 10% tienen tendencia hemorrágica a lo largo de su vida, con equimosis, epistaxis, gingivorragias, menorragias, etc.

Laboratorio

TT: prolongado (con trombina bovina, que se acorta con trombina humana).

TP: prolongado

PTT: prolongado.

Determinación del factor

Terapia

Los pacientes con epistaxis y hemorragia gingival pueden responder al empleo del ácido tranexánico.

Plasma fresco congelado, hay que llevar el valor de factor a por lo menos el 25%.

Deficiencia combinada de Factor V y VIII

Es una rara deficiencia que fue descrita en 1954, correspondiendo a trastorno hemorrágico moderado, transmitido como defecto autosómico recesivo, afecta a los homocigotos, los que tienen concentraciones plasmáticas de factores V y VIII rango de 5% a 30% de los valores normales.

La consanguinidad es frecuente en esta deficiencia, observándose con mayor frecuencia en Tunicia y Judios residentes en Israel.

Los factores V y VIII tienen dominio con similar organización y con parcial homología, localizado en el brazo largo de cromosoma 18.

Clínica

Los homocigotos tienen hemorragias espontáneas así como hemorragias post traumáticas, La hemartrosis se presenta en el 20% y las hemorragias intracraneales en el 1%.

Bibliografía

1. S Rodríguez Bueno-Atlas de Hemostasia. 2005

Enfermedad de von Willebrand

En 1924, el profesor Erick von Willebrand de Helsinki, examinó a una niña de 5 años, natural de las islas Auland, en el golfo de Botnia, con el antecedente de siete hermanos fallecidos por problemas hemorrágicos.

Von Willebrand logró estudiar a 66 miembros de tres ramas de esta familia, encontrando que 23 de ellos eran sangradores y que las hemorragias afectaban tanto a hombres como a mujeres. Las manifestaciones hemorrágicas eran de tipo purpúrico, afectando piel y membranas mucosas.

La epítaxis fue el síntoma más común, presentándose también con frecuencia la hemorragia gingival y siendo menos frecuente la metrorragia, la hemorragia gastrointestinal, hematuria y hemartrosis. Al comienzo el diagnóstico fue establecido en base al tiempo de sangría incrementado y al tipo de herencia autosómica.

En 1930 Jürgens y von Willebrand reinvestigaron los casos iniciales, concluyendo que la enfermedad era debida a un trastorno de la función plaquetaria, incluyendo deficiencia de FP3, denominándola como Trombopatía de Willebrand-Jürgens.

En 1953, casi 30 años después se encontró deficiencia del FVIII en dos casos descritos por Alexander y Goldstein.

Los avances recientes en la bioquímica del FVIII y del FvW han dado nuevas luces en la comprensión de la enfermedad de von Willebrand, estableciendo que no es una enfermedad homogénea, sino por el contrario comprende variables genéticas.

Definición de la Enfermedad de Von Willebrand.-

La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno hemorrágico causado por un defecto cuantitativo o cualitativo del FvW. La mayoría de los casos de la enfermedad de Von Willebrand son de naturaleza congénita con herencia dominante autosómica, pero también se han descrito algunos casos de herencia recesiva y se han encontrado algunos casos de Enfermedad de von Willebrand adquirida.

Características del Factor de von Willebrand

El FvW es una glucoproteína multimérica formada por un gran número de sub-unidades polipeptídicas idénticas. Sintetizándose en las células endoteliales y en los megacariocitos, una parte de ella es vertida en el plasma y al subendotelio y la otra parte restante queda almacenada en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, y en los gránulos alfa de las plaquetas, para ser liberada durante la activación plaquetaria.

La función del FvW es proteger al F VIII, servirle de vehículo y además de favorecer la adhesión plaquetaria al subendotelio, uniéndose al complejo GPIb-IX-V, al colágeno y a la GP IIb/IIIa, cuando se produce la lesión endotelial, su defecto en cantidad o calidad provoca la enfermedad. Su concentración en el plasma es de 10 ug/ml, con una vida media de 12 horas. El gen que codifica la subunidad básica del FvW está situado en el cromosoma 12, cada dos subunidades se unen formando la unidad básica del FvW, o dímero. Aún en su fase intracelular, estos dímeros se unen entre si formando hasta 500 unidades diméricas., los dímeros son formados en el retículo endoplásmico.

En cada unión se pierden los primeros 741 residuos aminoácidos, cada subunidad queda reducida a solo 2,050 residuos con un PM de 278KDa, los polipeptídicos eliminados constituyen el FvW: AgII. Al final el tamaño de las unidades multiméricas es variable, siendo formadas en el aparato de Golgi, pudiendo alcanzar hasta 2 micras (500 a 20,000 KDa), circulando en el plasma como multímeros de variado peso molecular. En el plasma transita el 1% del propéptido de FvW, posiblemente debido a un proceso incompleto.

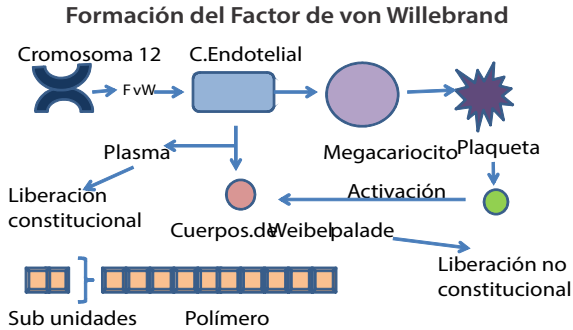
El FvW no tiene actividad proteásica, sino que actúa como transporte y protector del FVIII y como mediador de la unión de las plaquetas al colágeno del subendotelio.

Como habíamos señalado en párrafos anteriores, tras su maduración y polimerización el FvW es secretado o almacenado tras la polimerización, se produce "proteólisis" intracelular y se libera el propéptido en forma de dímeros que constituye el FvW: AgII. Tanto el FvW: Ag como el FvW polimerizado, pueden secretarse o quedar almacenados.

Las células endoteliales liberan casi todo el FvW hacia el plasma y al subendotelio, donde quedan depositados en forma de grandes polímeros. Las plaquetas no pueden hacerlo, de manera que todo el FvW del plasma es de origen endotelial, una vez en el plasma el FvW se une al FVIII, al que vehiculiza y protege.

La liberación del FvW de las plaquetas se produce a partir de la liberación de los depósitos, tras la activación de las plaquetas (por trombina, epinefrina, adenosina o prostaciclina) o estimulación de las células endoteliales.

Este factor secretado corresponde a un multímero de gran tamaño, por lo que tiene una gran capacidad funcional, aportando de esta manera un producto de mayor eficacia funcional en el sitio de la lesión. Figura nº 1.



Clasificación de von Willebrand

- **Congénita y**
- **Adquirida**

Congénita

La EvW se subdivide en tres tipos: Tipo 1, Tipo 2, y Tipo 3. En 1994 Sadler propuso que el tipo 2 debería dividirse en 4 sub tipos T2A, T2B, T2M y T2N (2).

Entre estos diferentes tipos el tipo 1 es el más frecuente y corresponde al 60 a 80%, el tipo 2, al 15% a 30% y el tipo 3 es de 5% a 10% (3). La actividad del FvW no depende solo de su vida media, sino también de su grado de polimerización y plegamiento. Así el FvW liberado al plasma tiene actividad reducida, mientras que la liberación estimulada aporta multímeros usualmente largos, los que tienen mayor actividad.

Uno de los agentes fisiológicos capaces de producir una proteólisis reductora de la actividad del FvW es la trombospodina-1, provocando la ruptura de los enlaces disulfuro que unen los dímeros, causando reducción del tamaño del multímero y por lo tanto de su actividad.

La actividad también depende del grado de plegamiento del multímero. Normalmente circula formando un ovillo de unas 0.2 micras de diámetro, en las obstrucciones parciales de las arterias pequeñas, el FvW se despliega, con lo que aumenta los puntos expuestos de unión.

(4)

En una revisión de 1234 pacientes con EvW del Registro Nacional Italiano, encuentran una frecuencia para el tipo 1 de 73%, tipo 2, de 21%, tipo 3, de 6% (5).

Prevalencia

Es el más frecuente de los desórdenes hemorrágicos, superior a la hemofilia. En Suecia, Nilsson y col: reportan una frecuencia de 125 casos por 1'000,000 (6). Rodeghiero y col: (7) encuentra una prevalencia de 0.82%, estudios más recientes dan una prevalencia de 1 a 2% (8).

Clínica

Según Federici y col, (9) el estudio de la Enfermedad de vW se da en tres etapas, 1) La identificación en el paciente sospechoso de Enfermedad de (EvW) en base a su historia clínica y perfil de hemostasia 2) diagnóstico con la identificación del tipo y 3) caracterización del subtipo.

Se sospecha de EvW en pacientes con historia de sangrado mucocutáneo y en el post operatorio, especialmente si la familia tiene historia sugerente de herencia autosómica.

El síntoma más común es la epistaxis, sangrado después de las extracciones dentarias, que son de presentación inmediata, además menorragias.

El tipo de sangrado y la gravedad misma dependerá de tipo y subtipo. Así en muchos pacientes tipo 1 y 2, el sangrado puede ser ligero o estar ausente, en contraste con el tipo 3, que presentan hemorragia de moderada a severa, además la presencia de una disminución muy acentuada del FVIII pueden desencadenar severos hematomas y producir hasta hemartrosis (10).

Hallazgos de Laboratorio

En la enfermedad de von Willebrand las plaquetas usualmente están dentro de límites normales, pero puede existir ligera trombocitopenia en el Tipo 2B o en las plaquetas de tipo/seudo Von Willebrand.

El tiempo de sangría es usualmente prolongado, pero puede ser normal en pacientes con EvW, de tipo 1 y moderado en el caso de plaquetas con contenido normal de FvW.

El tiempo de protrombina es normal y el (PTT) tiempo parcial de tromboplastina puede ser prolongado en relación con el nivel de FVIII.

Diagnóstico y Identificación del tipo

Tipo 1

- La frecuencia oscila entre 60% y 80% de herencia autosómica dominante y se ha descrito casos de herencia recesiva (11).
- El sangrado varía de ligero a moderado
- Tiempo de sangría, normal o incrementado
- Factores de: FvW: Ag, FvW: RCo/ FVIII, disminuidos proporcionalmente, radio FvW: Ag/RCo > 0.7. El FvW: RCo: explora la interacción de FvW con el complejo GPIb/IX/V.
- Los multímeros: todos presentes de estructura normal.
- Tiempo de protrombina normal
- Tiempo de tromboplastina parcial (PTT): incrementado.
- Las plaquetas de Tipo 1 tienen tres variantes:
 - **Plaquetas normales:** contenido y funcionamiento normal de FvW.
 - **Plaquetas bajas:** Baja concentración o normal funcionamiento de FvW

Plaquetas tipo pseudo/von Willebrand

Este trastorno primario plaquetario está caracterizado por incremento de la afinidad de la plaqueta al complejo GPIb/IX/V, pero con el FvW normal.

Estos pacientes tienen rasgos similares a aquellos del tipo 2B.

Tiempo de sangría prolongado, FVIII y FvW variablemente reducido, la agregación con la ristocetina (RIPA) es consistentemente sostenida y tienen deficiencia de los multímero de alto peso.

Tipo 2 A

El tipo 2A es el más frecuente dentro de los subtipos su herencia es autosómica dominante, pero se ha descrito algunos casos de herencia de tipo recesivo (12).

El FvWAg es normal o ligeramente disminuido o marcadamente disminuido. Radio FvW: RCo/Ag <0.7,

Los multímeros hay pérdida de los de alto peso molecular e intermedios e incremento de los de bajo peso, el FvW: Ag, es normal o ligeramente reducido, el FvW: RCo, marcadamente bajo.

Tipo 2B

Puede ser identificado por su elevada respuesta a la ristocetina y ausencia de multímeros de alto peso molecular.

De herencia: autosómica dominante.

Ha sido identificado con variada heterogenidad fenotípica, tipos 2B con ligera trombocitopenia y con incremento de volumen plaquetario.

Tiempo de sangría aumentado

- FVIII bajo o normal
- FvW: Ag bajo o normal
- FvW: RCo, bajo y con respuesta sostenida al RIPA (13)

Puede ser identificado por su elevada respuesta a la ristocetina y ausencia de multímeros de alto peso molecular, con herencia autosómica dominante.

Se ha identificado varias heterogenicidades fenotípicas: Tipos 2B, con ligera trombocitopenia, con incremento del volumen medio plaquetario. Tiempo de sangría aumentado, FVIII bajo o normal, FvW: Ag, bajo o normal, FvW: RCo, bajo y con respuesta sostenida al RIPA.

Tipo 2 N

FvW: Ag y FvW: RCo normales

Estructura multimérica normal

FVIII bajo

Denominado así: por Normandía, FvW: Ag y FvW: RCo, normales. Estructura multimérica normal, FVIII niveles bajos. Se parece a la hemofilia, pero no es ligada al cromosoma X, pero es autosómica recesiva.

Tipo 2M

Todos los multímeros están presentes

El RIPA siempre reducido

Multímeros normales, laboratorio similar al T2A, pero hay formas de alto peso molecular

Tipo T3

T. Protrombina normal

Distribución de 1 a 5 por 1'000,000 de habitantes

PTT prolongado

FVIII muy disminuido entre 1 a 5 %

Hemorragias: articulares.

Causado por trastorno de la biosíntesis de FvW y caracterizado por niveles indetectables de FvW en plasma y plaqueta, el FvW, es también transporte de FVIII, los niveles son muy bajos (1 a 5%), como consecuencia los pacientes tienen una tendencia a severa hemorragia. No solamente hemorragias mucocutáneas sino también hemartrosis y hematomas, de herencia autosómica recesiva (15).

Síndrome de von Willebrand adquirido

Es similar a la enfermedad congénita en hallazgos de laboratorio, demostrando TS prolongado, niveles disminuidos de FVIII y FvW.

Ha sido reportado casos asociados a LED, con enfermedades linfomieloproliferativas, enfermedades inmunológicas y tumores (16) (17). En un número reducido de casos se han descrito inhibidores (18)

Laboratorio

Recuento de plaquetas usualmente es normal, ligera trombocitopenia en T2B o en plaquetas tipo/seudo EvW.

Tiempo de sangría usualmente prolongado, pero puede ser normal en pacientes con EvW ligera de tipo 1, y en plaquetas con contenido normal de FvW.

El tiempo de protrombina: normal, el PTT puede ser prolongado y variable en relación al nivel de FVIII.

El tipo 1 es la forma más frecuente de EvW de herencia autosómica dominante, caracterizado por síntomas hemorrágicos ligeros, tiempo de sangría normal o variablemente prolongado, niveles de FvW: Ag, FvW: RCo y FVIII disminuidos, estructura normal de los multímeros.

Los pacientes de este tipo son muy heterogéneos, el diagnóstico puede ser complicado por varios factores que alteran los niveles del factor como el grupo ABO, existen valores altos en pacientes ancianos y diabéticos, pueden ser influenciados por los estrógenos y hormonas tiroideas, las que son significativamente incrementados durante el embarazo y fluctúan con el ejercicio.

Manejo de los pacientes con Enfermedad de von Willebrand

La terapia tiene como objetivo corregir el doble defecto de la hemostasia: la anormal adhesión plaquetaria y la anormalidad de la hemostasia debida a la disminución de FVIII.

El tratamiento de elección es la desmopresina y la terapia transfusional con productos que contengan FVIII y FvW.

La Desmopresina es (1-deamino-8-d-arginina vasopresina), análogo sintético de la vasopresina, originalmente fue empleado para el tratamiento de la diabetes insípida. La DDAVP incrementa el FVIII y el FvW, con la ventaja de no tener efectos adversos importantes ni transmisión de enfermedades por virus.

Administración de la DDAVP

La dosis que se administra es 0.3 ug/kg, diluido en 50 ml de solución salina, infundida en 30 minutos.

Este tratamiento incrementa en el plasma el FvW y FVIII, de 3 a 5 veces sobre los valores basales a los 30 minutos manteniéndose por 6 a 8 horas.

La infusión puede repetirse cada 12 a 24 horas, dependiendo de tipo y severidad de la

hemorragia (19). Sin embargo, muchos pacientes cuando son tratados repetidamente con DDAVP comienzan a responder en menor grado a la terapia (20).

Los efectos secundarios

Pueden producirse ligera taquicardia, cefalea, flushing, todo ello debido a su efecto vasomotor. Aunque no han sido reportado fenómenos trombóticos en pacientes con EvW tratados con DDAVP, esta droga debe ser usada con cautela en los pacientes ancianos con enfermedad arteroesclerótica, porque han ocurrido algunos casos de IM y stroke en hemofílicos y pacientes urémicos (21).

En los sub tipos la respuesta es variable, en el T1 de plaquetas bajas la respuesta es pobre, en el T2A, el FVIII aumenta, pero el TS es acortado solo en la minoría de los casos, en el T2B está contraindicado (aparición de trombocitopenia) (22).

Sin embargo, también ha sido reportado buen éxito en casos de T2B (23), en el tipo 2N se observan niveles altos de FVIII, pero circulan por corto tiempo en el plasma, porque el factor estabilizante de FvW está alterado (24).

Otras Terapias

El Acido epsilon aminocaproico: en sangrados mucosos 50 mg/kg/4 veces al día o ácido tranexánico 25mg/kg por 3 días por tres veces diarias.

Ambos medicamentos deben ser administrados oralmente, intravenosamente o tópicamente y son usados solos o adjuntos, en el manejo de sangrado oral, epistaxis, hemorragias gastrointestinales, menorragia. Como son drogas que inhiben el sistema fibrinolítico, pueden tener potencial trombótico, están contraindicados en hemorragias de tracto urinario.

Los estrógenos incrementan los niveles de FvW, pero la respuesta es variable e impredecible.

Terapias Transfusionales

Se realizan con productos que contengan FVIII y FvW, es el tratamiento de elección en los pacientes que no responden a la DDAVP.

Crioprecipitados: cada 12 a 24 horas normaliza el FVIII, acortan el tiempo de sangría previniendo o deteniendo el sangrado en la EvW, sin embargo, el TS no siempre es corregido siguiendo a la infusión de crioprecipitado, además del problema de contaminación viral.

Actualmente hay concentrados de FVIII y FvW comerciales, sin embargo estos concentrados no siempre son efectivos en corregir el TS (25). A pesar de ello, para pacientes que no responden al DDAVP, estos concentrados son esenciales para el tratamiento de la EvW para hemorragias post operatorios y sangrados de tejidos blandos.

Para los raros pacientes T3 que desarrollan alloanticuerpos después de múltiples transfusiones, la infusión de FvW no solo es inefectiva sino que puede causar anafilaxis debida a la formación de complejos inmunes. Ellos pueden ser tratados con FVIII recombinante, porque éste ha sido completamente depletado de FvW.

Bibliografía

1. Seligsohn V, White G. Inherited deficiencies of coagulation factors II, V, VII, y XIII and the combined deficiencies of factors V and VIII and the vitamin –K depend factors. I : Williams Hematology. 6ªed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw-Hill 2001: 1617-138.
2. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease *Thromb Haemost* 1994; 71: 520-525.
3. Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation *Best Prac Res Clin hematol* 2001;14:257-279.
- 4, Lenk H, Nilsson IM, Holmberg L, Weissbach G, Frequency of different types of VWD in the GDR *Acta Med Scand* 1988; 224:275-280.
5. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. The 20-year (1978-98) natural history of the von Willebrand disease in Italy: a multicentre retrospective analysis on diagnosis and therapy in 1234 patients. *Haemophilia* 2000;6:9
6. Nilsson M. Von Willebrand disease from 1926-1983 *Scand J Haematol* 1984; 33:21-43.
7. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease *Blood* 1987; 69:454-459.
8. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of VVWD in children: a multiethnic study *J Pediatr* 1993; 123: 893-898.
9. Federici AB, Castaman G and Mannucci PM. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8:607
10. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Prevalence of bleeding manifestations, hepatitis and alloantibodies to von Willebrand factor in 348 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease *Br J Haematol* 1999; 107:104-206.
11. Eikboom JCJ, Reitsma PH, Peerlinck KMJ, Briet E. Recessive inheritance of von Willebrand disease type 1 *Lancet* 1993; 341: 982-986.
12. Asakura A, Harrinson J, Gomperts E, et al. Type II A VWD with apparent recessive inheritance. *Blood*. 1997; 69:1419-1420.
13. Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, et al Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1980: 302:1047-1051.
14. Veyradier A, Jenkins CSP, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand's disease: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84:175-182.
15. Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand disease *Haemophilia* 1999; 5: 28-37.
16. Simone JV, Cornet JA, Abilagaard CF. Acquired von Willebrand syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968; 31: 806-812.
17. Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, et al. Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies *Blood* 184; 64:614-624.
18. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, et al. A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease *Lancet* 1977; 1: 869-872.

-
19. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Consistency of responses to repeated DDAVP. Infusions in patients with von Willebrand disease and haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82:87-93.
 20. Bond L, Bevin D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia a treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988; 318:121-
 21. Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988; 28:63-85
 22. Holmberg L, Nilsson M, Borge L, et al. Platelet aggregation induced by 1-desamino -8-d-arginine vasopressin (DDAVP) in type IIB von Willebrand disease. *N Engl J Med* 1983; 309:816-821.
 23. Fowler WE, Berkowitz LR, Roberts HR. DDAVP for type IIB von Willebrand disease. *Blood* 1989;74:1859-1860..
 24. Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S The Collaborative Group. O Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N (Normandy) von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1994; 88:849-854.
 25. Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, et al: Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. *Blood* 1992; 79: 3130-3137.

Hemofilias

La hemofilia es una enfermedad conocida desde la antigüedad, en el Talmud de los antiguos hebreos se lee: "si el primer hijo de una mujer muere con la circuncisión y el segundo muere en las mismas circunstancias, el tercero no debe ser circuncidado, así mismo, a los hijos de las hermanas que hubieran presentado hemorragia.

Las primeras descripciones reales de la hemofilia son referidas al final del siglo XVIII, así tenemos las comunicadas de Isaac Zoll, escrita en 1791, Consbruch en 1793, Rave en 1796, pero la primera observación corresponde a Otto, él describió un trastorno hemorrágico en los descendientes de una mujer de apellido Smith, donde solamente los hombres eran afectados, las mujeres eran exceptuadas, pero trasmitían la condición hemorrágica a sus hijos varones. El nombre de hemofilia se menciona como título en el tratado de Hoff de 1828 (1).

La reina Victoria de Inglaterra ascendió al trono a los 18 años y se mantuvo más tiempo que ningún otro soberano de Europa. Durante su reinado, Francia conoció dos dinastías y una república, España tres monarcas e Italia cuatro. En este dilatado periodo, que precisamente se conoce como "era Victoriana", la reina se casó con Alberto de Sajonia, el matrimonio tuvo 9 hijos, siete hombres y dos mujeres: Alicia y Beatriz, las que fueron portadoras al igual que las nietas, encargándose de distribuir la hemofilia en Europa.

El hemofílico más famoso nació en Rusia en 1904, hijo del Zar Nicolás segundo y de la Emperatriz Alexandra, nieta de la Reina Victoria de Inglaterra, en aquella época los matrimonios se producían entre príncipes y princesas de diversos países, por esta razón se le denominaba la "enfermedad de la sangre azul", porque se convirtió en una enfermedad de la realeza.

De allí en adelante se conoció como enfermedad hereditaria que la padecían los hombres y la trasmitían las mujeres, caracterizada por hemorragias prolongadas, por retardo de la coagulación. Y posteriormente la transfusión de sangre, fue mostrada en el tratamiento de esta enfermedad como un éxito.

Morawitz desarrolló la teoría clásica de la coagulación de la sangre, la cual se sustentaba en dos reacciones mayores: la conversión de la protrombina a trombina por una sustancia tisular, que denominó tromboquinasa y la conversión del fibrinógeno a fibrina por la trombina.

En 1991, Addis (2) demostró que la trombina se formaba más lentamente en la sangre hemofílica que la sangre normal y que el defecto podría ser corregido por pequeñas cantidades de plasma normal, y la transfusión de la sangre era un éxito terapéutico, sin embargo, teorizó que este trastorno era debido a una deficiencia de protrombina.

Brinkhous, demostró que el contenido de protrombina era normal en el hemofílico y que el defecto básico era la conversión de protrombina a trombina, el defecto podría ser corregido por una fracción de plasma normal, que contenía el factor antihemofílico, más tarde llamado FVIII.

Patek en 1937, describe el rol del FVIII en la hemostasia (3). La identificación del FIX como una sustancia requerida para la coagulación, fue primero establecida por Pavlovsky, que comunicó que la mezcla de la sangre de un hemofílico corregía la coagulación de otro hemofílico (4).

Esta distinción, que correspondía a otro factor fue hecha por Aggeler y col en 1952, describiendo en un paciente un "componente tromboplástico del plasma", factor diferente al FVIII, más tarde llamado FIX y conocido clínicamente como hemofilia B y la deficiencia del FVIII, como hemofilia A (5), los detalles de la caracterización del FVIII fueron obtenidos los últimos 20 años del pasado siglo.

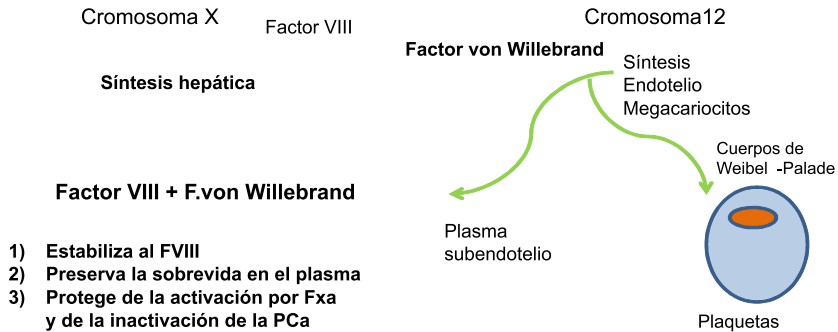
Antes de 1980, la relación entre hemofilia A y enfermedad de von Willebrand, generaba una gran confusión porque la enfermedad de von Willebrand puede asociarse en algunos casos a deficiencia del FVIII claro que no es ligada al cromosoma X, en adicción los preparados iniciales del factor antihemofílico corregían el tiempo de coagulación del plasma hemofílico, pero también restauraban la adhesión y agregación plaquetaria en el plasma de pacientes con deficiencia de FvW. Ahora se sabe que son proteínas separadas que existen en un complejo plasmático (6).

Como se demuestra en la gráfica siguiente, si bien son dos factores hemostáticos separados ellos se manifiestan juntos como un mecanismo protector. Figura nº 3.

Definición de la hemofilia

Las hemofilias son enfermedades hemorrágicas hereditarias, ligadas al cromosoma X, sin predilección racial, asociadas a sangrado desde la temprana edad. Existen dos tipos, la que corresponde a la deficiencia del FVIII es la denominada hemofilia A y la deficiencia del FIX es la hemofilia B, de ellas la más común es la hemofilia A, con una incidencia de 1 en 5,000 niños nacidos o 1 de 10,000 nacimientos y es cuatro veces más común que la hemofilia B (7), cerca del 70% de los niños nacidos con hemofilia tienen historia familiar positiva. Lo cual nos habla de que el 30% no la contrajeron en forma hereditaria, sino que fue causada por cambios en sus propios genes, a esta forma se le denomina hemofilia esporádica. La mayor causa de morbilidad en las hemofilias severas, es la hemartrosis y la mayor causa de mortalidad es la hemorragia intracraneal.

Molécula de factor VIII



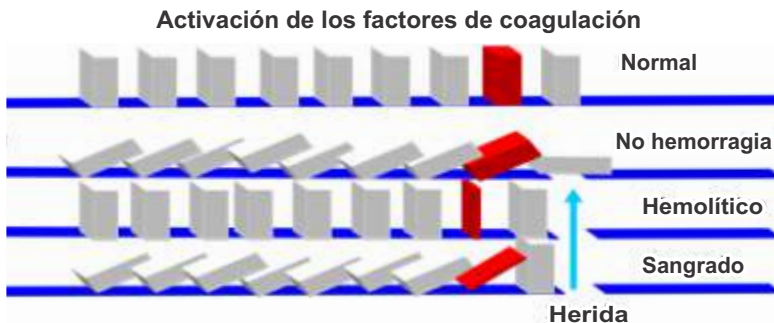
Estructura del FVIII

El gen que codifica al factor VIII se localiza en el extremo del brazo largo del cromosoma X, es sintetizado como una larga cadena circulando en el plasma como una serie de heterodímeros (8). Este factor contiene una cadena de tamaño constante, formado por una cadena polipeptídica única, que del extremo N-terminal contiene seis dominios (A1, A2, B, A3, C1, C2), separado por tres cadenas intermedias, (a1, a2, a3). El Factor VIII es un heterodímero que se produce tras la pérdida del dominio B. El FVIII es sintetizado fundamentalmente en el hígado. Los dominios circulando como profactor VIII es convertido a VIIIa por acción de la trombina.

Los factores VIII y FvW están bajo control genético separado, tienen distintas propiedades químicas e inmunológicas pero con una única y esencial función fisiológica.

Sin embargo, la relación entre el FVIII y FvW es de un rol crítico en la regulación de la actividad del FVIII, el factor de von Willebrand tiene las siguientes funciones; 1) estabilizar al FVIII en la secreción de la célula (9), 2) preserva la sobrevivida del FVIII en el plasma (10), 3) protege al FVIII de la activación por el FXa y de la inactivación por la proteína C activada (PCa) (11), 4) previene que el FVIII se una a plaquetas activadas (12).

Una demostración gráfica de lo que sucede en la hemofilia se puede apreciar en el cuadro siguiente, donde la disminución del factor VIII o IX son incapaces de detener la hemorragia, al no poder continuar la activación de la cascada de coagulación.



Etiología y patogénesis

La hemofilia A es trastorno hemorrágico heterogéneo, resultante por un defecto en el gen del FVIII, el que lleva a una disminución del nivel de dicho factor.

La disminución de esta actividad puede ser debida a la baja de la cantidad de FVIII, o al anormal funcionamiento de la proteína de FVIII o a la combinación de ambos.

El FVIII es el cofactor efectivo del FIXa, debiendo ser primeramente activado por la trombina.

El FVIII es un trímero de tres subunidades A1, A2, B, A3-C1-C2, (13) el dominio del FVIII es un complejo con Ca, activado el FVIIIa y activando el FIXa se asocian a la superficie de las plaquetas activadas para originar un complejo funcional que activa al FX. Conocido como complejo de "tenasa", en presencia del FVIIIa, el grado de activación del FX por acción de IXa, es sustancialmente mejorada, por lo cual no resulta sorprendente que la hemofilia A y B tengan similares manifestaciones clínicas, desde que el FVIII y FIX son requeridos para la formación del complejo de "tenasa", por lo cual la formación de trombina está muy disminuida.

Genética

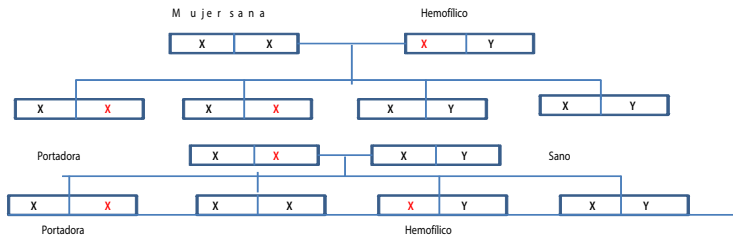
La hemofilia A y B son trastornos recesivos ligados al cromosoma X, guardando ambas hemofilias una cercanía dentro del mismo cromosoma, siendo una enfermedad que ocurre exclusivamente en los hombres. De una unión entre un hemofílico y una mujer normal, los hijos hombres son sanos en el 50% y las mujeres portadoras en el 50% y de la unión de un hombre sano con una portadora, el 25% son hemofílicos, 25% son mujeres portadoras, 25% de mujeres normales y 25% de hombres sanos. cuadro 1.

La hemofilia A puede ser debida a múltiples alteraciones en el gen de FVIII, a mutaciones erradas, a reacomodos y deleciones. Una de las más comunes que se encuentra en el 40% a 50% de los pacientes, es un único gen combinando inversión y crossing-over (que es un intercambio de material genético, entre cromosomas homólogos, durante la primera división meiótica) que previene la amplificación del mensaje del RNA, desorganizando el gen del FVIII (14) (15).

Largas deleciones del gen del FVIII son casi siempre asociadas con hemofilia severa. Pacientes con largas deleciones, que tienen antígeno del FVIII no detectable, son más susceptibles para desarrollar anticuerpos contra FVIII, aunque también es cierto que los anticuerpos ocurren en pacientes sin deleciones, caso de la hemofilia B, también se encuentran alteraciones genéticas que corresponden a mutaciones.

La hemofilia A en mujeres es extremadamente rara, pero genéticamente posible en el caso de la unión de una portadora y un hemofílico. La hemofilia también puede ocurrir en mujeres con anomalías del cromosoma X, es el caso síndrome de Turner (anomalías relacionadas con los cromosomas sexuales).

Modo de herencia de la hemofilia



X X= sano
 XY= hemofílico
 XX= portadora
 Cuadro 1

DetECCIÓN DE LAS PORTADORAS

En el contexto de la hemofilia, los análisis de genética molecular se pueden realizar con varios propósitos 1) confirmar el diagnóstico sugerido por bajos niveles de FVIII, 2) para determinar a las portadoras y 3) diagnóstico prenatal. La mayoría de las portadoras son asintomáticas.

Es importante en primer lugar una historia familiar completa. Si una portadora conocida tiene una hermana, tiene el 50% de posibilidades de ser portadora. Las portadoras comparadas con las mujeres normales, tienen una media de FVIII por debajo de la media de las mujeres normales, el ratio de FvW y el VIII es más alto en las mujeres portadoras que en las no portadoras (16), algunas portadoras pueden tener niveles, del factor de coagulación dentro del rango del nivel del FVIII de la hemofilia leve, pudiendo presentar menorragias y pueden ser consideradas como hemofílicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEMOFILIA

Como es un trastorno de la coagulación sus manifestaciones son de tipo hemorrágico y son las mismas para la hemofilia A y B. El sangrado se puede presentar a cualquier nivel del cuerpo pero su evidencia más importante es la hemorragia articular, las que cuando son muy frecuentes van a llevar a la artropatía severa, produciéndole incapacidad.

Son características la presencia de grandes hematomas en los tejidos blandos, otros sitios de sangrado pueden ser las encías, nariz, hematuria, pero las que ponen en peligro la vida son las hemorragias de SNC, de tracto gastrointestinal y garganta. El sangrado dentro de la articulación o músculo provoca dolor o una sensación de adormecimiento inicialmente, hinchazón, dolor y rigidez con dificultad para mover la articulación o músculo. Las personas con hemofilia pueden tener hemorragias externas o internas.

La edad de inicio de las manifestaciones hemorrágicas generalmente empiezan a los pocos meses del nacimiento o en las etapas tempranas de la vida, cuando el niño comienza a deambular, es cuando se producen los traumatismos, con la consiguiente hemorragia, evidenciando la presencia de la enfermedad, generalmente la frecuencia y la temprana manifestación hemorrágica está en relación con el nivel del factor, es decir con el tipo de forma clínica.

En cuanto a la historia de sangrado, el 100% presentan en algún momento hemorragias superficiales, hemartrosis en el 70% a 80%, músculos y tejidos blandos 10% a 20%, hemorragias importantes de 5% a 10% y hemorragia del SNC 5%.

La localización de la hemorragia tiene importancia clínica, así esta puede ser grave como la hemorragia articular, la hemorragia de músculos y tejidos blandos, la de boca/encías, nariz, hematuria, o severas que ponen en peligro la vida del paciente, como la hemorragia del sistema nervioso central, gastrointestinal, la de cuello y garganta o traumatismos graves.

El compromiso articular se presenta en el siguiente orden rodillas 45%, codos 30% y tobillos 15% y con menor proporción en las caderas, hombros, articulaciones interfalángicas y muñecas.

Las hemorragias articulares (hemartrosis) son las manifestaciones más típicas de la hemofilia, en un niño con hemofilia severa la primera hemartrosis ocurre por lo general antes de los dos años, generalmente cuando el niño comienza a deambular.

Cuando las hemartrosis son frecuentes y/o intensas, la membrana sinovial no es capaz de reabsorber toda la sangre, para compensar esta deficiencia, la sinovial se hipertrofia, lo que se denomina sinovitis hemofílica crónica (17).

La hemartrosis se desarrolla en pocas horas, la articulación se inflama, se pone tensa, caliente y dolorosa y la piel toma el color rojo. La articulación afectada se mantiene en una posición de flexión antálgica, con movilidad dolorosa y limitada, es la característica de la hemartrosis aguda. Las hemartrosis subagudas suelen ocurrir después de dos o tres episodios hemorrágicos y persisten a pesar de un tratamiento hematológico adecuado, el dolor puede ser tolerable y suele estar asociada a una sinovial hipertrófica y a una ligera falta de movilidad de la articulación. Cuando las hemartrosis subagudas recurren en meses y años, generará el estado de artropatía hemofílica.

Los hematomas musculares se producen en muslo, pantorrilla, antebrazo, psoas. Estas hemorragias musculares pueden quedar enquistadas y crecer, originando pseudo-tumores que deben ser extirpados quirúrgicamente porque en su crecimiento van destruyendo los huesos vecinos, lo que lleva a la necesidad de amputación.

Cuando los pacientes tienen una hemorragia del psoas, el cuadro clínico puede confundirse con una apendicitis y si el paciente es operado, sin el conocimiento que el paciente es hemofílico se van encontrar con un problema hemorrágico difícil de resolver.

Clínicamente los pacientes son divididos en tres categorías de acuerdo a su nivel de factor VIII o IX así:

Los valores normales de los factores VIII y IX, varían entre 50% y 150%

La hemofilia leve, sus valores de los factores varían entre 5% y 40%, estos pacientes pueden tener sangrados prolongados después de la cirugía o en el caso de injurias de importancia.

La hemofilia moderada, sus valores de los factores varían entre 1% y 5%, pueden sangrar por largo tiempo después de la cirugía, injurias graves o extracciones dentarias, pueden sangrar una vez al mes, raramente sangran en forma espontánea.

En la hemofilia severa, sus valores de los factores están por debajo del 1%, sangran a menudo en los músculos, articulaciones (principalmente rodillas, codos y tobillos), pueden sangrar una o dos veces por semana, sangrando sin causa aparente.

Sin embargo; existen casos en que el paciente, por su nivel de FVIII, corresponde a una hemofilia severa pero clínicamente sus manifestaciones hemorrágicas son discretas, lo cual según lo publicado está es una co-herencia con el factor V de Leiden.

Complicaciones crónicas de la hemofilia

- Complicaciones musculoesqueléticas
- Artropatía hemofílica crónica
- Sinovitis crónica
- Artropatía deformante
- Contracturas
- Formación de pseudotumores (en huesos y tejidos blandos)
- Fracturas
- Presencia de inhibidores
- Infecciones relacionadas con las transfusiones
- o Virus VIH
- o Virus de la hepatitis B
- o Virus de la hepatitis C
- o Virus de la hepatitis A
- o Parvo virus B19

Hallazgos radiológicos de las articulaciones

- Osteoporosis de aspecto trabecular
- Ensanchamiento de la epífisis
- Erosión de la superficie articular
- Rótula en escuadra
- Estrechamiento del espacio articular
- Aumento de la escotadura intercondílea
- Presencia de osteofitos.

Hemofilia adquirida

La hemofilia adquirida es típicamente un trastorno de la edad media, que ocurre en ambos sexos. Es debida al desarrollo de anticuerpos contra el factor VIII, dando como resultado disminución del nivel del FVIII o IX, asociándose con una significativa tendencia hemorrágica, sin embargo, el tipo de sangrado visto en la hemofilia adquirida, es diferente al que se observa en las formas congénitas. Mientras el sangrado articular es la característica de la hemofilia severa congénita es inusual en la forma adquirida, pero su principal manifestación es la hemorragia en la piel y tejidos blandos, la razón de esta diferencia es desconocida (18).

El sangrado en los tejidos blandos puede empeorar rápidamente en el síndrome compartamental, otros estudios sobre hemofilia adquirida han demostrado mortalidad elevada: rango entre 8% a 22%, dentro de las primeras semanas después de inicio (19).

En cuanto a la epidemiología: es significativamente más rara que la hemofilia hereditaria, existe una incidencia de 1 a 4 por millón de habitantes, no tiene predilección racial, con prevalencia al alrededor del mundo. En un estudio de 249 pacientes, la edad media de la hemofilia adquirida fue de 64 años, con un rango entre 8 a 83 años (20).

Este tipo de hemofilia adquirida es una complicación rara, pero una seria complicación del post parto, con alto riesgo después del primer parto, sin embargo, el pronóstico es bueno y en una revisión de 51 casos el pronóstico fue favorable en el 97% (21).

Exámenes de laboratorio

El diagnóstico y evaluación de cualquier sangrado clínico requiere de una apropiada integración de la historia familiar, del sangrado del paciente y de los exámenes pertinentes del laboratorio de hemostasia.

En el caso de las hemofilias, dentro del perfil hemostático los exámenes corresponden al tiempo de protrombina (TP) el cual es normal, al tiempo parcial de tromboplastina (PTT) que está prolongado, que es el más importante porque mide los factores VIII, IX, XI y XII. Tiempo de sangría: normal. Si se encuentra el PTT prolongado se debe proceder a la determinación de los factores, la primera determinación corresponderá a la del factor VIII y si este sale normal se procederá a la determinación del FIX, los otros dos factores restantes su deficiencia es rara, el recuento de las plaquetas es normal.

Inhibidores en hemofilias

En el caso que existiera presencia de inhibidores estos se presentan con más frecuencia en los casos de hemofilia severa y raramente en la hemofilia B.

La incidencia de inhibidores en la hemofilia A ha sido reportada entre 10% y 30% de pacientes con hemofilia severa (22) y el riesgo de generar estos inhibidores, puede estar asociado a un medio ambiente genético o con el uso de un tipo de concentrado (23), bajo circunstancias especiales los inhibidores pueden aparecer en pacientes con hemofilia moderada, generalmente cuando son usadas concentraciones elevadas de factor VIII por periodos cortos, estos inhibidores tienden a decrecer espontáneamente. La incidencia de inhibidores en la hemofilia B es menor, encontrándose hasta en 7.5% (24).

Los inhibidores también pueden ocurrir en pacientes sin enfermedad hemorrágica hereditaria, estos inhibidores espontáneos corresponden al FVIII y la mayoría de casos están asociados a pacientes de edad avanzada y con malignidades (25).

La presencia de inhibidor es sugerida cuando el paciente no responde al tratamiento estándar. La frecuencia de las manifestaciones hemorrágicas no parecen incrementarse en pacientes con inhibidores en comparación con los que no los tienen, los pacientes con hemofilia B que desarrollan inhibidores pueden tener reacciones alérgicas cuando son tratados con concentrados del factor IX, tales reacciones alérgicas ha sido reportadas en el 57% de pacientes con inhibidores de el FIX (26).

Cuando se define los inhibidores podemos encontrar; 1) inhibidores de bajo título, inhibidores de menos de 5 UB (unidades Bethesda), 2) respondedores bajos, pacientes cuyos niveles de título del inhibidor no supera la 5 UB, a pesar de de la administración de FVIII o complejo de protrombina activada, 3) respondedor alto, cuyo título del inhibidor es bajo al momento de la evaluación, pero se sabe que aumenta a más de 5 UB en respuesta a la administración de diferentes productos de FVIII a complejo de protrombina activado y 4) respondedores título alto, pacientes cuyo título del inhibidor es elevado al momento de la evaluación, algunos de estos pacientes pueden, con el tiempo, bajar el título del inhibidor y llegar a ser respondedores altos, título bajo (27).

Tratamiento

Actualmente el tratamiento de la hemofilia es efectivo siempre y cuando se cuente con los medios adecuados que en nuestro país todavía no logramos alcanzarlos, el tratamiento debe de ser precoz porque logrará disminuir las molestias para el paciente y se necesitará una menor cantidad de factor para su tratamiento.

Aunque no existe una cura para la hemofilia, sin embargo, con el tratamiento apropiado los pacientes pueden llevar una vida normal. Las venas deben tratarse con cuidado ya que constituye la vía del tratamiento.

Cuando los recursos son escasos, la educación constituye la clave del cuidado de la hemofilia, incluyendo educación para el enfermo con hemofilia y sus familiares, así como los que brindan la atención médica.

Luego que el niño ha sido diagnosticado con hemofilia, la familia debe recibir una explicación detallada de la naturaleza de la enfermedad y sus bases genéticas. En los países desarrollados la atención a la hemofilia ha avanzado hasta el nivel que un niño puede llevar una vida normal.

Como el tratamiento puede resultar difícil la obtención del concentrado, los cuidados preventivos pueden ser de importancia, por ejemplo hacer ejercicios para mantener músculos fuertes, mantener un peso saludable y usar equipos protectores en caso de practicar deportes, evitando los deportes de contacto, pero fomentar el ciclismo y la natación.

En el tratamiento de las articulares y musculares, cuando la terapia de reemplazo no constituye una opción factible, los primeros auxilios deben ser puestos en práctica: reposo de la articulación afectada, hielo aplicado sobre una toalla mojada por espacios de 5 minutos para ayudar a disminuir la inflamación e hinchazón, no aplicar el hielo directamente a la piel y ejecutar una compresión con un vendaje tensor sin efectuar una gran compresión. Y como analgésico puede usarse el acetaminofeno 500 mg cada 4 o 6 horas.

Deben evitarse todos los productos que causen disfunción plaquetaria, especialmente AAS, los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideis (AINE) pueden aplicarse con precaución. El paracetamol/acetaminofén por lo general son eficaces para controlar el dolor y se debe evitar las inyecciones intramusculares.

Cuando el concentrado del factor está disponible una sola dosis de factor VIII o IX (10 UI/kg) puede ser suficiente, por supuesto que la dosis variará de acuerdo a la magnitud de la hemorragia. Se debe administrar el factor, en todo caso que exista sangrado, antes de una cirugía o de una extracción dental en actividades que podrían causar hemorragia y en forma profiláctica.

Los hemofílicos deben conocer que el sangrado debe tratarse rápidamente, deben mantenerse en buen estado físico porque los músculos vigorosos ayudan a protegerlo de las hemorragias, no deben consumir aspirina, deben evitar las inyecciones intramusculares.

El tratamiento de la hemofilia A puede realizarse con concentrados de factor ya sea procedente de plasma o factor recombinante, con crioprecipitado y Desmopresina. El tratamiento de la Hemofilia B, también se usan concentrados de FIX, concentrados del complejo de protrombina, plasma fresco congelado.

Los frascos de concentrado del FVIII vienen en preparados con dosis de 250 a 2,000 unidades cada uno. Cada unidad de FVIII, infundido intravenosamente, elevará el nivel del factor plasmático por 2, con una vida media de 8 a 12 horas.

Los episodios hemorrágicos que ponen en peligro la vida del paciente como son las hemorragias en cabeza, cuello, tórax y regiones gastrointestinales, deben ser tratadas inmediatamente con concentrados de los factores deficientes.

La dosis que requiere el paciente se calculará multiplicando el peso de paciente en kilos por el nivel del factor deseado por 0,5, que le dará el número de unidades obtenidas. Ejemplo: Peso del paciente 50 kilos, el nivel deseado para el paciente es del 40% del factor, se multiplica $50 \times 40 \times 0,5 = 1,000$ unidades, son las que se deben administrar.

El crioprecipitado se usa cuando no hay disponibilidad del concentrado del factor, cada bolsa de crioprecipitado contiene un promedio de 80 unidades, en un volumen de 30 a 40 ml. En caso de necesidad puede usarse plasma fresco congelado si no hay concentrados, 1ml de este plasma contiene 1 unidad del factor.

Para el tratamiento de la hemofilia B, se administra concentrados del factor puro, que se presentan en niveles de 300 a 1,200 unidades, o concentrados del complejo de protrombina o plasma fresco congelado si no hay concentrados.

Para obtener la cantidad de unidades de FIX que hay que administrar, se multiplica el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado: ejemplo 50 kilos por 40 (nivel deseado) lo que da 2,000 und.

Cada unidad de FIX deseada, por el peso corporal, elevará el nivel plasmático en 1 unidad, la vida media de FIX infundido es de aproximadamente de 18 a 24 horas, se calcula la dosis también, multiplicando el peso corporal del paciente por el nivel deseado, lo que dará el nivel obtenido.

En el caso de los concentrados del complejo de protrombina, tienen una recuperación menor, cada unidad infundida elevará el nivel en 0.8 und en el adulto y 0.7 en niños menores de 15 años. Para calcular la dosis, también se multiplica peso por nivel deseado en el caso del adulto éste resultado se multiplica por 1.25 y en los niños por 0.7.

El empleo de agentes antifibrinolíticos, debido al incremento en el riesgo de trombosis, ya sea como terapia primaria o coadyuvante, no se recomiendan para el tratamiento de pacientes con deficiencia de FIX.

Pero en el caso de hemofilia A, se puede emplear el ácido tranexánico en caso de hemorragias de membras mucosas.

Además, dentro de tratamiento debe tenerse en cuenta la profilaxis, que consiste en la administración de factor deficiente a intervalos regulares para evitar la hemorragia.

La terapia en el hogar es una forma de tratamiento inmediato, lo cual es lo ideal, porque como se ha mencionado la administración del factor deficiente, en forma precoz logra mejores resultados en la duración de la hemorragia y previene las consecuencias posteriores del mayor tiempo de la hemorragia y la inmovilidad, este programa requiere de una enseñanza, que incluya principalmente el reconocimiento inmediato de la hemorragia, cálculo de dosis, preparación deconcentrado y administración del mismo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una administración muy seguida puede producir la generación de anticuerpos.

Bibliografía

1. Ingran GI. The history of hemophilia. *J Clin Pathol* 1976; 29: 469-479.
2. Addis T. The pathogenesis of hereditary hemophilia. *J Pathol Bacteriol* 1911; 15: 427-452.
3. Patek AJ, Taylor FHL. Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. *J Clin Invest* 1937; 16: 113-124.
4. Pavlovsky A. Contribution of pathogenesis to hemophilia. *Blood* 1947; 2: 185-191.
5. Aggeler PM, White SG, Glendenning Mb. Plasma thromboplastin componet (PTC) deficiency; A new disease resembling hemophilia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 79: 692-695.
6. 6ª. Ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill. 2001:1639-
7. Soucie J, Evalt B, Jackson D, et al. Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol* 1998; 59: 288-294.
8. Fass DN, Knutson GJ, Katzmann JA. Monoclonal antibodies to porcine factor VIII coagulant and thier use in the isolation of active coagulant protein. *Blood* 1982; 59: 594-600.
9. Wise RJ, Dorner AJ, Krane M, Pittman DD, Kaufman RJ. The role of von Willebrand factor multimerization and propeptide cleavage in the binding and stabilization of factor VIII. *J Biol Chem* 1991; 266: 21948-21955.
10. Weiss HJ, Suusman II, Hoyer LW. Stabilization of factor VIII, in plasma by the von Willebrand factor. Studies on Posttransfusion and dissociated factor VIII and in patients with von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1997; 60: 390-404.
11. Koedam JA, Meijers JC, Sixma JJ, Bouma BN. Inactivation of human factor VIII by activated protein C. Cofactor activity of protein S and protective effect of von Willebrand factor. *J Clin Invest* 1998; 82: 1236-1243. ctor VIII. *J Biol Chem* 1991; 266: 21948-21955.

-
12. Fay PJ, Haidaris PJ, Smudzin TM. Human factor VIIIa subunit structure. Reconstitution of factor VIIIa from isolated A1/A3-C1-C2 dimer and A2 subunit, *J Biol Chem* 1991; 266: 8957-8962.
 13. Klich D, Kazazian HH, Antonarakis DE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe hemophilia A. *Nat Genet* 1993; 5: 236-240.
 14. Gitschier J, Wood W, Goralka T, et al. Characterization of the factor VIII gene. *Nature* 1985; 312: 326-330.
 15. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia A and Hemophilia B. En. *Williams Hematology*. 6^a. ed, Beutker E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw-Hill. 2001:1639-1657.
 16. Rodríguez-Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop* 1997; 343: 6-11.
 17. Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a hemophilia center over a 28-year period. *Clinical and Laboratory Haematology* 2000; 22(5): 275-278.
 18. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78(6):1463-1467.
 19. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia review and meta-analysis focus on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121(1): 21-35.
 20. Hauser I, Scheneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Hemost* 1995; 73(1): 1-5.
 21. DiMichele D. Inhibitors resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; 8: 280-287.
 22. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in hemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-435.
 23. Ljung R, Petrini P, Tengborn LS, Jorin E. Haemophilia B mutations in Sweden: a population-based study of mutational heterogeneity. *Br J Haematol* 2001; 113: 81-86.
 24. Green D, Lecher K. A survey of 215 non hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200-203.
 25. Warrier I, Ewenstein BM, Koerper M, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1997; 19: 23-27.
 26. Subcomité de inhibidores de la Asociación de Directores de Clínicas de Hemofilia de Canadá. Sugerencias para el manejo de inhibidores del factor VIII. 2000(julio). N° 10. Federación Mundial de Hemofilia.

Título XXI. Estados hipercoagulables

Estados hipercoagulables

Los estados hipercoagulables son el resultado de un desbalance entre la actividad protrombótica y la anticoagulante, cuando prima la primera, da como resultado la condición clínica de una diátesis trombótica y en el caso de la segunda la manifestación clínica es la hemorragia.

En la mayoría de casos, el diagnóstico de la trombosis está basada en la obstrucción del vaso por un coágulo formado localmente. El interés por la patogénesis del proceso hemostático se ha incrementado mayormente en los últimos 30 años, como consecuencia del sustancial progreso realizado en la comprensión que éste es un proceso multifactorial en el origen de la enfermedad, donde modificaciones genéticas y factores medio ambientales, son concurrentes en la formación del trombo (1).

De acuerdo a esta definición, uno podría asumir que el aumento de la actividad protrombótica podría dar origen a una diátesis trombótica difusa, pero esta suposición no es cierta. En efecto, las alteraciones de los mecanismos protrombóticos actúan solamente en determinados segmentos del árbol vascular, pero la base fisiopatológica de esta situación no está definitivamente aclarada. El punto de vista convencional es que las lesiones focales son atribuidas a defectos sobreimpuestos en la pared vascular o en el flujo de sangre (2).

Es decir existen factores de riesgo que favorecen la presentación de estas manifestaciones clínicas. En otras palabras, el destino fenotípico del estado hipercoagulable sistémico descansa en la habilidad de estos dos mecanismos locales para compensar un uniforme cambio en el balance hemostático.

Si bien es cierto que existen diferencias para el riesgo de las trombosis venosas y arteriales, la participación de la activación plaquetaria y formación de trombina de se produce en ambas condiciones, lo que varía es la magnitud en la participación de los diversos factores que inician la trombosis.

Por ejemplo en la trombosis arterial el flujo sanguíneo es rápido lo que se suma la presencia de placas aterosclerótica, en cambio en la trombosis venosa este flujo sanguíneo es lento y no intervienen placas ateroscleróticas.

Como sabemos, el mecanismo de la coagulación esta dado por la interacción entre endotelio, plaquetas y factores plasmáticos. Interactuando estos factores dentro de los vasos sanguíneos recubiertos por endotelio y a través de los cuales circula la sangre, con un patrón de flujo parabólico, es decir con un desplazamiento mínimo a nivel de la pared vascular y que se va haciendo más rápido hacia la zona central de la corriente sanguínea. Los elementos celulares que están en la circulación se repelen por sus cargas eléctricas negativas y el grueso de los hematíes, circulan por el centro del vaso, desplazando a las plaquetas al flujo más cercano a la pared vascular, posibilitando de esta manera la adhesión de las plaquetas en caso de necesidad.

El concepto de trombosis, se da como resultado de enfermedad multisectorial, ha recibido mucha atención durante los últimos años (3). Una de las razones fue el descubrimiento de factores de riesgo genético, con mutaciones que pueden ser encontradas en la población como el factor V Leiden y el alelo de la protrombina 20210 A (4). No todas las razas tienen la misma prevalencia de los factores de riesgo factores protrombóticos (trombofílicos) y la incidencia varía en relación a ellas.

Los estados hipercoagulables son el producto de un desbalance entre los factores procoagulantes y anticoagulantes a favor de los primeros y dentro de ellos están los trombofilicos.

Como resultado de varios estudios realizados se ha comprobado que la interacción de estas mutaciones con otros factores comunes de riesgo como el uso de contraceptivos orales (5) cirugía (6) embarazo (7) con anticoagulante lúpico (8) contribuyen a la manifestación de la trombosis.

El episódico evento de la trombosis es el punto importante para la determinación de un cambio molecular heredado o la presencia de factores medio ambientales. Ya que la enfermedad tiene un fuerte componente genético, por eso el estudio inicial debe ser hecho en la familia, porque la primera trombosis puede ser el inicio de otras trombosis.

Como sabemos, el mecanismo de coagulación está dado por la interacción entre endotelio, plaquetas y factores plasmáticos dentro de vaso sanguíneo.

Identificación de los factores de riesgo molecular de la trombosis

Estos factores catalogados como trombofilicos pueden ser divididos en factores genéticos que comprenden a todas las mutaciones responsables de pérdida de función o ganancia de la misma y que son asociadas con incremento de riesgo para trombosis y factores secundarios como la cirugía, los anticonceptivos orales, etc.

Factores trombofilicos Genéticos

Factor V Leiden

Esta mutación fue descrita en 1994 (9), también conocida como resistencia a la APC que fue descrita en 1993. Se encuentra con una frecuencia (portadores) en caucasianos entre 2% y 15% (10), siendo el factor genético más comúnmente encontrado.

El Factor V Leiden tiene entre los heterocigotos un incremento de riesgo de trombosis de 3 a 8 veces y en homocigotos, el riesgo se incrementa en 80 veces (11) El factor V de Leiden se ha encontrado en el 20% de pacientes no seleccionados con tromboembolismo venoso. Y corresponde a la mutación en el exón 10(1691 G-A) del gen del factor V.

Protrombina 20210A

La presencia de protrombina 20210 (G .PT20210A) está asociada con riesgo para trombosis, existiendo en estos casos un incremento del nivel de protrombina más del 115%. Esta asociación se encuentra con una alta prevalencia 18%, en individuos seleccionados de familias con trombosis y en el 6.2% de pacientes no seleccionados durante su primera trombosis, la mutación 20210 G-A, da como resultado la elevación de la concentración de la protrombina en el plasma (12).

Definitivamente existe un incremento de esta mutación en la población caucasiana no seleccionada, con el 2% con marcada distribución geográfica de los asintomáticos (13). Existe una interacción común con los contraceptivos orales.

El riesgo de trombosis venosa recurrente es similar entre los portadores de factor V Leiden y portadores de ambas mutaciones V Leiden y protrombina G20210A, tienen riesgo incrementado de trombosis recurrentes después del primer episodio y son candidatos a la anticoagulación de por vida.

Deficiencia de Proteína C (PC)

Las primeras comunicaciones en familias portadoras de deficiencia de Proteína C se conocen desde 1980 (14). Las familias con deficiencia de PC, la mayoría de los portadores experimentan procesos trombóticos antes de la edad media (15). La prevalencia de trombosis venosa entre los individuos deficientes en PC es del 3% (16). Las primeras comunicaciones en familias con deficiencia de PC (Tipo-I y II) y TEV, datan de 1981. Las mutaciones genéticas que resultan en la pérdida de función de la proteína son las responsables de la deficiencia hereditaria, tal mutación previene la síntesis de la proteína o resultan en la síntesis de una proteína anormal. Últimamente fuertes argumentos han sido documentados en pacientes con deficiencia de Proteína C, considerándolo como un desorden autosómico recesivo y que solo los homocigotos o doble heterocigotos, desarrollan trombosis.

Solo en 1995, hay una comunicación de una hipótesis firme, en la que cerca del 20% de familias trombofílicas por deficiencia de Proteína C y factor Leiden, tuvieron una penetrancia de trombosis mucho más alta cuando existían las dos deficiencias juntas (17).

Las últimas publicaciones sobre las mutaciones genéticas de la Proteína C incluyen 160 variedades (18)

Deficiencia de Proteína S (PS)

La proteína S es una importante proteína anticoagulante y es el cofactor no enzimático de la APC (proteína C activada) en la inactivación del factor V^a y VIII^a y también tiene una actividad anticoagulante propia. Por tal motivo la deficiencia de Proteína S es un factor de trombofilia.

La Proteína S circulante existe en dos formas una como PS libre en cerca del 40%, la cual es activa como cofactor y un 60% corresponde a un complejo con proteínas unidas al complemento C4b (19).

Familias portadoras de la deficiencia de PS se conocen desde el año de 1984 (20).

Existen dos tipos de deficiencia de PS, tipo I (baja total de PS y baja de PS libre). Tipo III, (baja de proteína libre y normal nivel de proteína total) (21). Por eso la mejor determinación, para detectar la deficiencia de la PS, es la de la fracción libre, para poder discriminar entre heterocigotos y individuos normales (22).

La prevalencia de heterocigotos en la población es desconocida, pero puede ser de 1% a 2% en paciente con trombosis a repetición y en 6% en familias con trombofilia (23).

Antitrombina

Familias con deficiencia de AT se han conocido desde 1965 (24). El estudio de estas familias sugiere que esta deficiencia es más severa que las deficiencias de PC y PS, porque la mayoría de los pacientes sufren de trombosis antes de los 21 años (25).

Los hallazgos de laboratorio del plasma de estos pacientes y más tarde el tipo de mutación se ha empleado en la clasificación de la deficiencia de antitrombina (26).

Las observaciones que los homocigotos por el defecto de unión a la heparina en la antitrombina, tienen un riesgo incrementado para trombosis venosa y arterial en gente joven, confirmando la importancia del rol de la interacción de antitrombina con los glicoaminoglicanos, en el control de la formación de trombina in vivo (27). Hasta el momento existen 79 diferentes mutaciones para la antitrombina (28).

La deficiencia de AT heterocigótica está asociada con un incremento de cinco veces superior para el incremento de riesgo de trombosis y se encuentra en 0.05% a 1.0% en individuos sanos (29).

Defecto de la trombomodulina (TM)

La trombomodulina es la llave en el camino anticoagulante de la PC, desafortunadamente su localización endotelial (30) y ausencia en la circulación hace difícil su estudio en relación con la trombosis. Los pacientes con trombosis pueden tener defectos en la TM. Hay comunicaciones de mutaciones de la TM y polimorfismos que pueden incrementar el riesgo de trombosis arterial, en combinación con otros factores de riesgo.

Inhibidor del factor tisular

Un defecto del gen del factor inhibidor tisular (TFPI) es un importante candidato como factor de riesgo para la trombosis, desgraciadamente el TFPI está distribuido sobre diferentes compartimientos (31).

Éste es un factor importante en el mecanismo de la trombosis (IFPT). El inhibidor del factor tisular es distribuido sobre diferentes compartimientos, una gran proporción está unida a glucoaminoglicanos del endotelio, mientras que en la sangre, más del 80% circula unido a lipoproteínas, lo que hace muy difícil relacionar el nivel funcional, libre o total a la actividad genética (32)

Kleesink y col (33) comunicaron una mutación (Pro151-Leu) en exón 7 del gen TFPI considerado como factor de riesgo.

Otros defectos de proteínas anticoagulantes

La deficiencia de dos proteínas anticoagulantes, como el cofactor II de la heparina (34) y la B2-glicoproteína-1 (35) han sido considerados como candidatos de riesgo de trombosis, la heterocigocidad para deficiencias de estas proteínas, la más común es la deficiencia de B2 glicoproteína que oscila entre 8% a 10% y cofactor II de la heparina entre 1% a 2%.

Sin embargo, estos defectos genéticos no son considerados factores de riesgo trombótico aunque ellos pueden ser encontrados en familias trombofílicas.

Incremento de los factores de coagulación

Es conocido que las elevaciones del factor VIII tiene una alta prevalencia en los portadores del sistema ABO, los A y B tienen una alta prevalencia de trombosis (36). Estos grupos sanguíneos están asociados con elevaciones para el factor VIII y el factor de von Willebrand (37).

También se han descrito elevaciones en el plasma de homocisteína, asociadas con incremento del riesgo de trombosis (38)

Koster y col (39) han reportado pacientes con trombofilia con presencia de factor V Leiden en portadores de grupo sanguíneo no O, encontrando elevaciones de Factor de vWF (> 150%) y elevación del Factor VIII (>150%), los que estuvieron asociados con mayor riesgo trombótico.

Hiperhomocistinemia

La hiperhomocistinemia puede resultar de una condición genética o adquirida. Bajo ingreso de B6, Ac.Fólico, B12, producen elevación de la homocisteína. Portadores heterocigotos de deficiencia de homocistionina B-sintetasa, en los homocigotos causan la clásica homocistinuria, con niveles muy altos de homocisteína. (40) es solo una frecuente causa de hiperhomocistinemia.

Una causa genética común es la variante de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) gen que lleva a una variante termolábil de la enzima, con moderados incrementos de la homocisteína (41). Sin embargo, es controversial si esta variante es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Otros factores de coagulación

El fibrinógeno puede ser considerado independientemente como un factor de riesgo de trombosis. Al igual altos niveles de FXI también es considerado como factor de riesgo para trombosis venosa (42).

Factores adquiridos

Cáncer

Desde las observaciones iniciales de Armand Trousseau en 1865, numerosos estudios han aportado datos al respecto a la relación entre cáncer y trombosis y en algunos casos es el inicio de un cáncer, lo cual ofrece una oportunidad para un diagnóstico oportuno del mismo (43).

La trombosis venosa es una complicación común en pacientes con neoplasias, entre 10% al 20% desarrollan trombosis venosa.

Tromboflebitis migratorias se han considerado como un signo específico de cáncer oculto, especialmente de páncreas.

Varios mecanismos son implicados en el efecto trombótico del cáncer, el primero por acción del propio tumor, no solo por su efecto tumoral en la producción de sustancias procoagulantes, sino también por efectos mecánicos como la obstrucción venosa y en general efectos de reacciones de fase aguda de la misma enfermedad como movilidad reducida y efectos del tratamiento ya sea cirugía o quimioterapia (44).

Aunque los casos reportados ofrecen la presencia de estos mecanismos, muchos autores consideran el factor tumoral como el más importante (45).

En algunos casos la trombosis se produce un año antes que el cáncer sea detectado.

Grupos sanguíneos

Desde 1960, se conoce que los grupos del sistema ABO están asociados con riesgo de trombosis venosa, pero los del grupo O poseen un menor riesgo (46). El riesgo estimado relativo de trombosis para los no grupo "O" en la población caucásica corresponde a más del 50%, con un promedio, que varía entre 2 a 3.7%.

Este hecho parece estar relacionado con los mayores niveles de los factores VIII y FvW, que poseen los individuos que no son grupo "O" (47).

Contraceptivos orales

La trombogenicidad de los contraceptivos orales han sido confirmadas por numerosas comunicaciones (48). Los primeros contraceptivos orales contenían 100 ug o más de estrógenos (etenil-estradiol), posteriormente la concentración ha sido reducida a 30 ug, lo que es incierto si este descenso ha disminuido el riesgo de trombosis.

Cirugía y Trauma

La cirugía mayor es uno de los factores de riesgo para la trombosis, especialmente la cirugía ortopédica y neurocirugía. En la cirugía de cadera y rodilla el riesgo de trombosis es de 30 a 50%. También existe un riesgo en la cirugía abdominal, ginecológica, prostática. (49)

En los traumas existe un riesgo alto para la trombosis, después de los traumas mayores en injuria espinal y fracturas (50)

Grupo de riesgo en trauma y cirugía y TEV en frecuencia aproximada en orden descendente

Injuria del cordón espinal 75–80%
 Artroplastía de rodilla
 Amputación de miembro inferior
 Cirugía de fractura de cadera
 Fractura de miembros inferiores
 Prostactetomía abierta
 Cirugía general abdominal
 Cirugía ginecológica
 Transplante de riñón
 Cirugía torácica no cardíaca
 Neurocirugía
 Menisctomía abiertas
 European Consensus Statement, November 1991

Prevalencia de los factores protrombóticos en población caucasiana y población general

Factor protrombótico	Prevalencia	Población general	Riesgo de trombosis	Riesgo Atribuible
	Sujetos con trombosis		Riesgo de trombosis	
Primario				
Deficiencia PC	2.1 %	0.3 %	7.1	1.8 %
Deficiencia de AT	1.1 %	0.2 %	5.6	0.9 %
Deficiencia PS	2.2 %	0.2 %	11.2	2.0 %
Hiperomocistinemia	10 %	4.8 %	2.2	5.4 %
P20210A	6.2 %	2.3 %	2.8	4.0 %
Factor VLeiden	20 %	4.0 %	6.0	16.7 %
Incremento de FVIII	25 %	11.0 %	2.7	15.6 %
Hiperfibrinogenemia	15 %	8.0 %	2.0	7.4
Secundario				
Contraceptivos	21 %	6.0%	4.2	16.1 %
Historia de TEV	14 %	2.0 %	8.0	12.3 %
Embarazo	6.2 %	2.3 %	2.8	4.0 %
Cirugía y trauma	23 %	4.0%	7.2	19.9 %

Tabla 1.

Adaptada de Cooper DN, Krawczack M. Oxford: BIOS Científico, 1997.

Bibliografía

1. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;82:601-609.
2. Rosenberg RD and Aird WC. Vascular Bed-Specific hemostasis and hypercoagulable state. *1999;349:1555-1563*
3. Seligson U, Zivelin A. Thrombophilia as a multigenic disorder *Thromb Haemost.* 1997; 78:297-301
4. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369:64-67.
5. Martinelli I, Sacchi I, Landi G, et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in use of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1998; 38: 1793-1797.
6. Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS, Francis CW. Relation of factor V genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 70-276.
7. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:210-213.
8. Bokarewa MI, Blombäck M. Combination of activated protein C resistance and antibodies to phospholipids in the development of thrombosis. *Sem Hematol.* 1997; #4:235-243.
9. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369: 64-67.
10. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995; 346:1133-1134.
11. Koster T, Rosendaal PR, De Ronde H, Briet E, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C. Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342: 1503-1506.
12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
13. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998;79:706-708
14. Griffin JH, Evan B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68: 1370-1373.
15. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briet E. Increased risk of venous thrombosis in carrier of protein C deficiency defect. *Lancet.* 1993;341: 134-138.
16. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, Van der Meer FJM, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study). *Blood*;1995;85:2756-2761.
17. Koeleman BPC, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein deficient families. *Blood.* 1994;84:1031-1035.

-
18. Astruo T. The haemostatic balance. *Thromb Diath Haemorrh.* 1958; 2: 347-357.
 19. Dahlback B, Stenflo J. High molecular weight complex in human plasma between vitamin K dependent protein S and complement C4b-binding protein. *Proc Natl Accad Sci USA.* 1981; 78: 2512-2516
 20. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984; 74: 2082-2088.
 21. Zoller B, García de Frutos P, Dahlback B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency, demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood.* 1995; 85: 3524-3531.
 22. Simmonds RE, Zoller B, Ireland H, et al. Genetic and phenotype analysis of a large (122-member) protein S-deficient kindred provides an explanation for the familial coexistence of type I and type III plasma phenotypes. *Blood.* 1997; 89: 4364-4370.
 23. Scharrer I, Hach-Wunderle V, Heyland H, Kuhn C. Incidence of defective tPA release in 158 unrelated Young patients with venous thrombosis in comparison to PC-, PS-, ATIII-, fibrinogen and plasminogen deficiency. *Thromb Haemost.* 1987; 58: 72-75.
 24. Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965; 13: 516-530.
 25. Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency incidence and clinical features. *Am J Med.* 1989; 87: 34-38.
 26. Finazzi G, García R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency. *Thromb Haemost.* 1987; 58: 1094.
 27. Chowdhury V, Lane DA, Mille B, Auberger K, et al. Homozygous antithrombin deficiency; report of two new cases (99Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994; 72: 198-2002.
 28. Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, Chowdhury V, et al. Antithrombin mutation data base: first update. *Thromb Haemost.* 1993; 70: 361-369.
 29. Tait RC, Walker ID, Islam SI, et al. Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. *Br J Haematol.* 1993; 84: 476-480.
 30. Esmon C. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743-4746.
 31. Sandset PM, Bendz B. Tissue factor pathway inhibitors. Clinical deficiency states. *Thromb Haemost.* 1997; 78: 467-470.
 32. Novotny WF, Brown SG, Miletich JP, Rader DJ, Broze GJ, Jr. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patients' samples. *Blood.* 1991; 78: 387-393.
 33. Kleesink K, Schmidt M, Gotting C, Brinkman T, Prohasca W. A first mutation in the human tissue factor pathway inhibitors gene encoding [P151L]. *Blood.* 1998; 39: 76-80.
 34. Bertina RM, van der Linden IK, Engesser L, Muller HP, Brommer EJ. Hereditary heparin cofactor II deficiency and risk of development of thrombosis. *Thromb Haemost.* 1987; 57: 196-200.
 35. Bancsi LF, JMM, Van der Linden IK, Bertina RM. Beta2-Glycoprotein I deficiency and risk of thrombosis. *Thromb Haemost.* 1992; 67: 649-653
 36. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Bos GMJ. Hyperhomocystinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874-877.
 37. Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JN. Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 1998; 79: 456-465.

-
38. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Bos GMJ. Hyperhomocystinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80:874-877.
 39. Koster T, Blann AD, Blann Ad, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-155.
 40. Kang SS, Wong PWK, Norusis m. Homocystinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987; 36: 458-462.
 41. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, KowlisynJ, et al. Intermediate homocystinemia a thermolabile variant of methyl-enetetrahydrofolate reductasa. *Am J Hum Genet* 1998; 48: 536-545.
 42. Joost CM, Meijers, PhD, Winnie LH et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000; 342:696-701.
 42. TROSSEAU a, Phlegmasia alba dolens. In: Anonymous Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Paris: JB. Balliere et fils. 1865: 652-695.
 43. Rosendaal FR. Risk factor for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 610-619.
 44. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost.* 1992;18: 253-369.
 45. Donati BM, Cancer and Thrombosis: phlegmasi Albans doles to trahsgenic mice. *Thromb Hqaemost* 1995; 74: 278-281.
 46. Wautrecht JC, Galle C, Motte S, Dereume JP Dramaix M The role of ABO blood groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: 688-689.
 47. Jick H Stone D Westerholm B, Vandenbroucke JP, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet.* 1969;i:539-542.
 48. Stadel BV. Oral contraceptivos and cardiovascular disease 1981; 305: 612-618.
 49. Cohen SH, Ehrlich GE, Kaufman MS, Cope C. Trombophlebitis following Knee surgery. *J Bone Surg.* 1973;55: 106-11.
 50. Hjelmstedt A, bergal U. Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures. *Acta Chir Scand,* 1969; 134: 209-218.

Síndrome Antifosfolipídico

Los anticuerpos antifosfolipídicos son una familia de autoanticuerpos que muestran un amplio rango de marcadas especificidades y afinidades.

El término de "síndrome antifosfolipídico" fue primero ideado para denotar la asociación clínica entre anticuerpos antifosfolipídicos y el síndrome de hipercoagulabilidad (1).

El síndrome anti-fosfolipídico es definido por la persistente presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con trombosis venosa y/o arterial recurrente o morbilidad en el embarazo. La terapia antitrombótica es la indicada para el alto riesgo de trombosis recurrentes, que caracteriza esta condición.

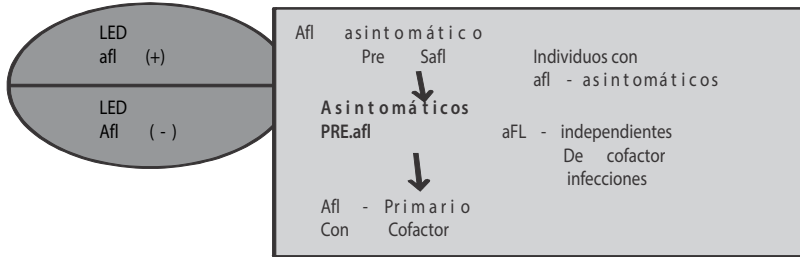
A pesar de la naturaleza protrombótica, puede presentarse trombocitopenia en estos pacientes y sin embargo el mecanismo de esta asociación es multifactorial y su mecanismo trombotico no es muy bien establecido, y hace difícil el manejo de la terapia antitrombótica (2). Los anticuerpos antifosfolipídicos incluyen tres anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LA), y anti-beta-glicoproteína, asociado con incremento del riesgo trombotico venoso y arterial.

La revisión para el criterio diagnóstico del síndrome antifosfolipídico y la terminología usada para describir la enfermedad está en proceso de revisión continua (3).

En 1999, dos grupos de investigadores descubrieron que algunos anticuerpos anticardiolipina requerían la presencia en el plasma de un fosfolípido unido a una proteína, B2 glicoproteína 1 (co-factor) para unirse a la cardiolipina. Este requerimiento, es un rasgo de los anticuerpos anticardiolipina de los pacientes con lupus eritematoso con síndrome antifosfolipídico, pero no para pacientes con sífilis u otras infecciones (4). Este síndrome puede ocurrir en forma aislada y corresponde al síndrome antifosfolipídico primario o acompañando a una enfermedad como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), entonces corresponde a un caso secundario tal como se demuestra en diferentes enfermedades autoinmunes, como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI, anemia hemolítica autoinmune (AHA)). Como se puede apreciar en la figura siguiente.

Se puede considerar que hay por ejemplo: Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con AAFI+, lo que correspondería a un síndrome afl secundario y cuando no hay otra enfermedad y solo afl con cofactor +, tendríamos un síndrome AAF primario.

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF): anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (AACs) son autoanticuerpos con especificidad por complejos de proteínas y fosfolípidos aniónicos



La unión que se establece entre ellos es indirecta, ya que requieren de diferentes proteínas enlazantes, entre las cuales se encuentran la anexina V, proteína C, trombosmodulina, proteínas glicanas, aunque son la protrombina y la glicoproteína Beta2 glicoproteína las más frecuentemente involucradas.

Los anticuerpos antifosfolipídicos más comúnmente detectados son anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anti B2- glicoproteína I. La subdivisión de estos anticuerpos están basados en el método de detección, el anticoagulante lúpico su determinación se hace por un método de coagulación, el anticuerpo anticardiolipina y anti B2-glicoproteína-I, son determinados por inmunoensayo (5).

El AL es una inmunoglobulina que bloquea el complejo protrombinasa y por lo tanto la generación de trombina, por lo que provoca "in vitro" una prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos: tiempo de coagulación con Kaolín, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de veneno de víbora de Russell y muy raramente el tiempo de protrombina. Estos anticuerpos con actividad AL reconocen específicamente la fosfatidiletanolamina en fase hexagonal, requiriendo la bivalencia del anticuerpo (isotipo IgG) para aumentar el enlace de la protrombina a vesículas de fosfolípidos (6).

El ALs la AACs son inmunológicamente diferentes, pero las manifestaciones clínicas asociadas son muy similares, además de las trombosis se incluyen otras manifestaciones clínicas como son: livedo reticularis (proceso vascular periférico caracterizado por moteado azul rojizo en forma de red en la piel de las extremidades) migraña severa e hipertensión arterial maligna.

Criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido

Dados por Consenso Internacional para la clasificación del síndrome antifosfolípido. En el Proyecto Multicéntrico Europeo de Fosfolípidos, con un análisis de 1,000 pacientes no seleccionados con criterios APS, encontraron que el 53% del total tuvieron AAF primario y 41% AAF con Lupus Eritematoso Diseminado (SLE) (7).

El test de laboratorio que frecuentemente ha sido usado en el diagnóstico del APS, el primer test que sirvió para identificar esta condición, fue el falso test positivo para sífilis, actualmente se demuestra la presencia de un autoanticuerpo que se une a una proteína unida a un fosfolípido la B2GPI, que consiste de Gly40-Arf43 (8). En contraste a los verdaderos test positivos para sífilis en el cual el anticuerpo reconoce directamente al fosfolípido.

El falso test de sífilis fue refinado y modificado a un inmunoensayo de anticardiolipina cuantitativa por Harris y col (9).

El otro tests es el basado en el tiempo de PTT (tiempo parcial de tromboplastina) modificado con con veneno diluido, tiempo de kaolin, tiempo de protrombina diluido.

La prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos lúpicos (LAC) varían en la personas normales para el (aCL) entre 1% y 5.6% y para (LAC) 1,0% y 3.6% (9).

Criterios clínicos

La trombosis vascular en uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o pequeños vasos, que ocurren dentro de un tejido u órgano.

Complicaciones del embarazo; una o más no explicadas muertes de fetos morfológicamente normales hacia las 10 semanas de gestación.

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de las 34 semanas de gestación, o tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de las 10 semanas de gestación.

Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina, IG o IgM presentes con niveles moderado o altos, en dos o más ocasiones al menos con 12 semanas de separación, mayor de 20 unidades de IgG o IgM y anti-Beta2-glicoproteína I.

Anticoagulante lúpico; detectado en la sangre en dos o más ocasiones, de acuerdo a la guía de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis.

El diagnóstico requiere de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio (10).

Criterios de clasificación para el síndrome anti-fosfolípido

Criterios clínicos (uno o más)

- Trombosis vascular en uno o más episodios de trombosis arterial o venosa confirmada de pequeños vasos ocurriendo en cualquier tejido u órgano.
- Uno o más nacimientos prematuros morfológicamente normales, antes de la 34 semana de gestación, por eclampsia, pre-eclampsia o insuficiencia placentaria. Tres o más inexplicables abortos consecutivos antes de la décima semana de gestación.

Criterios de laboratorio (presentes en dos ocasiones al menos dentro de 12 semanas).

Detección de los anticuerpos de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis.

Anticuerpo anticardiolipina de IgG y/o IgM, presentes o títulos altos (mayores de 40GPL, o MLP o tan importante que el percentil de 99th) medido por procedimiento estandarizado de Elisa.

Anti-beta2-glicoproteína-I anticuerpo de IgG y/o IgM, presente en títulos mayores que percentil 99th, medido por método estandarizado de Elisa.

Patogénesis.

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales estos anticuerpos promueven la trombosis. Una de ellas implica a la activación de la célula endotelial. La unión del anticuerpo antifosfolípido induce la activación de la célula endotelial, determinando una sobre expresión de las moléculas de adhesión, la secreción de citocinas y el metabolismo de la prostaciclina (11). Una segunda teoría, se centraliza en una injuria oxidante del endotelio vascular, la oxidación baja la densidad de la LDL, el mayor contribuyente a la arterioesclerosis es tomado por los macrófagos, llevando a la activación del macrófago y subsecuentemente daño del endotelio celular. Los anticuerpos para oxidar a la LDL lo hacen en asociación con los anticuerpos anticardiolipina y algún anticuerpo anticardiolipina reacciona en forma cruzada con LDL (12).

Una tercera teoría propone que los anticuerpos antifosfolípidos interfieren con la modulación de la función de las proteínas involucradas en la regulación de la coagulación (13).

También se ha propuesto que los anticuerpos antifosfolípidos interfieren en las funciones regulatorias de la protrombina. Proteína C (14), anexina V (15) y factor tisular. Niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos, son asociados con un incremento de riesgo para complicaciones tromboembólicas para pacientes con LED. Los anticuerpos antifosfolípidos también han sido asociados con incremento de riesgo, para trombosis cerebrales, particularmente en gente joven (16).

Sin embargo, el mecanismo de la trombosis en el APS y el rol de B2GPI hasta ahora no está todavía establecido, se han sugerido tres hipótesis para la patogénesis del APS pero se pueden resumir así:

-
- El anticuerpo fosfolipídico interfiere con los mecanismos anticoagulantes endógenos (disrupción de la anexina A5, inhibición de la proteína C, inhibición de la antitrombina), uniéndose y activando las plaquetas.
 - Interactuando con las células endoteliales induciendo la expresión de moléculas de adhesión y factores tisulares.
 - Activación del complemento de la cascada de coagulación.

Diagnóstico diferencial entre Síndrome antifosfolipídico y condiciones trombocitopénicas

El diagnóstico diferencial en pacientes con APS que presentan trombocitopenia debe hacerse entre púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), trombocitopenia inducida por heparina (HIT), coagulación intravascular diseminada (DIC).

Fundamentalmente el diagnóstico de APS requiere la persistencia de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, compatibles con el diagnóstico de trombosis o morbilidad en el embarazo. Sin embargo, anticuerpos antifosfolipídicos han sido descritos en otras microangiopatías trombóticas como púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) incluyendo síndrome urémico hemolítico y HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y número disminuido de plaquetas) (17), como también los pacientes con trombocitopenia por heparina. Los pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) presentan anemia hemolítica microangiopática, manifestada con la presencia de esquistocitos en la sangre periférica y evidencia de hemólisis, además de la presencia de ADAMTS-13 metaloproteasa, asociada con la presencia del multímeros ultralargos de factor de von Willebrand, resultantes de la deficiencia de ADAMTS-13. Los pacientes con trombocitopenia por heparina, tienen la historia de exposición a heparina con la típica disminución de plaquetas que ocurre 5 a 10 días después de la exposición a heparina.

Recomendaciones de la anticoagulación en APS

La óptima duración del tratamiento anticoagulante para prevenir el tromboembolismo recurrente en pacientes con APS es desconocido.

Las recomendaciones antitrombóticas para la trombosis isquémica es administrar warfarina (INR 1.4-2.8) y aspirina 325mg/día para prevenir la trombosis recurrente (18) (19).

La morbilidad en el embarazo es la pérdida fetal, el mecanismo de la pérdida fetal se cree que es debida a la unión del anticuerpo antifosfolipídico a células del trofoblasto, resultando en defectos de la presentación placentaria (20). Las complicaciones trombóticas dentro de la circulación uteroplacentaria también ha sido considerada como un mecanismo que contribuye a la trombosis.

Bibliografía

- 1.) Lim W. Antiphospholipid antibody síndrome. Hematology. 2009:233-239.
- 2.) Wilson WA, Gharavi AE, Kolke T, et al. International consenses atament on preliminary

classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.

3.) Galli M, Comfurius P, Massen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.

4.) Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost* 1995;74: 1185-1190.

5.) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.

6.) Field SL, Cherterman CN, Dai YP, Hogg PJ. Lupus antibody bivalency is required to enhance prothrombin binding to phospholipid. *J Immunol*. 2001;166:6118-25

7.) Last HB, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IG antibodies that recognize epitope GLY40-Arg43 in domain I beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*.2005;105: 1540-1545

8.) Harris RN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-1214,

9.) deGroot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*.2005; 3:1993-1997.

10.) Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008;17:922-930

11.) Levine JS, Branch DW, Rauch J The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 762-763.

12.) Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* .2000; 15: 237-240.

13.) Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet*.1993; 341: 923-925.

14.) Kandish DA, Krilis SA. Beta2-glycoprotein I. *Lupus* 1994;3: 207-212.

15.) Oosting JD, Derksen RHW, Bobbink IWG, et al. Antiphospholipid antibodies direct against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S- an explanation for their pathogenic mechanism. *Blood* . 1993; 81: 2616-2625.

16.) Matsuda J, Saito N, Gohchi K, et al. Ant. annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. *Am J Hematol*. 1994; 47:56-58.

17.) Uthman I, Godeau B, Taher A, Selleng K, et al. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Re*.2008;22:187-194

Titulo XXII. Trombosis venosa y arterial

Introducción

El conocimiento sobre el tromboembolismo venoso ha despertado un gran interés en el mundo científico. Se han estudiado muchos de los fenómenos, relacionados con el tromboembolismo venoso y arterial. Se han realizados estudios randomizados en grandes grupos de pacientes con tromboembolismo y cuyos resultados se han traducido en una mejor aplicación de las medidas terapéuticas, resaltando la prevención del fenómeno.

La trombosis venosa (TVE) es un evento clínico, que puede complicar el curso de un paciente hospitalizado, pero que también se suele presentar en sujetos ambulatorios, como consecuencia de factores genéticos y de riesgo. El TEV es raro en gente joven, pero la frecuencia se incrementa conforme avanza la edad (1).

El TEV se presenta en la clínica como trombosis venosa superficial (TVS), trombosis venosa profunda (TVP) y como embolia pulmonar (EP), las dos últimas presentaciones pueden asociarse con tres secuelas: 1) TVP recurrente no fatal, 2) síndrome post-trombótico (SPT) y 3) EP fatal.

Los pacientes con TVP o EP, el riesgo de TEV recurrente no fatal es estimado en alrededor del 5% y 10%, durante el primer año del diagnóstico y cerca del 2% a 3%, por cada año posterior. El síndrome post trombótico SPT suele estar asociado con insuficiencia venosa crónica, edema de la pierna y dolor, lo cual ocurre en el 20% a 30% dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico (2) (3).

En estudios llevados a cabo en Worcester, Massachusetts y Olmsted County, Minesota, demostraron una incidencia de TEV de alrededor de 1 en 1,000 por año. En ambos estudios el TEV fue más común en hombres que en mujeres. Anotando que por cada 10 años de incremento de la edad, la incidencia se duplica. Los hombres, presentan un mayor porcentaje de decesos que las mujeres, un 13.6% frente a 12,8% y en los afroamericanos, 16.1% frente a 12.9%. Por extrapolación dice el autor, que se puede estimar que más de 250,000 pacientes son internados anualmente en los Estados Unidos. Sin embargo, la verdadera incidencia de TEV es difícil de establecer en la población general, porque en los primeros estudios no existió uniformidad en el uso de métodos diagnósticos, además no hay un número específico para constatar la incidencia, prevalencia y grado de mortalidad, los cuales permanecen indefinidos (4).

El TEV es un problema en los Estados Unidos, donde se diagnostican aproximadamente 201,000 pacientes por año. Con una incidencia de TEV relativamente constante de 1 por 1,000 habitantes (5). En un estudio realizado en la ciudad de Malmö (Suecia) en 1992, se halló una incidencia de 1.6 por 1,000 habitantes por año (6). Este grado de incidencia es similar al estudio longitudinal de "hombres nacidos en 1913" de 1.8 por 1,000 observaciones por año (7).

En la práctica hospitalaria, los estudios post mortem sugieren que el TEV causa el 10% de muertes y contribuye con un ulterior 15%. Aunque en la comunidad la prevalencia varía con la edad, entre 1 en 1,000 y 1 en 10,000. Es interesante hacer notar que existe una gran inquietud, sobre el uso de contraceptivos orales u hormonas en terapias de reemplazo, porque cada año un importante número de mujeres mueren relacionadas con estos agentes (8).

En estudios llevados a cabo en Worcester, Massachusetts y Olmsted County, señalan además que se debe tener en cuenta los problemas que suceden para establecer el diagnóstico clínico, así el clásico estudio de Horowitz y Tatter, aclara que sobre un análisis de 11,000 autopsias, demostró que en 316 de las necropsias mostraron macroscópicamente Embolia pulmonar, pero el diagnóstico correcto fue realizado solo en el 11% de estos casos antes de la muerte, el 32% fueron considerados como infarto del miocardio, 15% como enfermedad cerebrovascular y 14% como neumonía (9).

En otro estudio de necropsias, de gente que ha muerto por quemaduras o injurias, la trombosis aislada ocurrió en 45% en las necropsias por debajo de los 45 años, en el 62% entre 45 y 75 años y 74% en los mayores de 75 años, confirmando que a mayor edad existe un incremento de la frecuencia de la trombosis venosa (10).

En la práctica hospitalaria del Perú no existe alguna estadística que nos pudiera aclarar acerca de una determinada incidencia, es probable que nuestra casuística pueda ser menor por factores étnicos, en relación a menor incidencia de trombofilia y a un mayor incidencia de grupo sanguíneo O.

Resulta importante las observaciones de White y Romano (11), que aclaran la probable incidencia en el Perú, al señalar, que la incidencia de TEV también varía con el ancestro étnico; así la incidencia es más elevada entre caucásicos y afro-americanos y más baja entre asiáticos americanos, mientras la incidencia entre nativos americanos es desconocida. Y si le agregamos el gran porcentaje de gente con grupo sanguíneo "O" en esta población, que como se ha descrito tienen valores de factor VIII y factor de von Willebrand menores que los grupos A y B, lo que podría reforzar nuestra presunción de una menor incidencia de trombosis.

Patogénesis de la trombosis

La patofisiología de la trombosis venosa sigue involucrando a la lesión vascular, al estasis y a la hipercoagulabilidad como los factores responsables de la misma, la lesión vascular y estasis representan en la mayoría de los casos factores adquiridos, pero la hipercoagulabilidad tiene causas intrínsecas o extrínsecas.

Se puede afirmar que la patogenia de la trombosis venosa corresponde a un proceso multifactorial en el que se suman diferentes condiciones, que por sí solas serían inactivas, pero si dentro del vaso se dan las tres condiciones antes señaladas se favorece la trombosis, así el endotelio participa con la lesión e inflamación, se modifican los factores de trombogénesis, se produce el estasis del flujo sanguíneo, los factores dependientes del sistema de coagulación aumentan sus activadores, disminuye la fibrinólisis y se activan las plaquetas, condiciones que se dan dentro del vaso favoreciendo la trombogénesis.

Cuando hemos hablado de hemostasia, se ha considerado como una condición fisiológica en la cual se mantiene un equilibrio entre el sistema procoagulante y un sistema anticoagulante, en el caso de la trombosis se produce un desequilibrio a favor del sistema procoagulante. Figura n° 1.

Al referirnos al mecanismo de la trombosis, la clásica triada de Virchow tiene aún plena vigencia. Es decir la patofisiología sigue involucrando a los tres elementos cuya participación tienen un rol protagónico como son la lesión vascular, el estasis y la hipercoagulabilidad, pero reconociendo que esta última tiene causas intrínsecas o extrínsecas figura n° 2.

Cuando se dan las condiciones antes señaladas, se forma el trombo en cualquier parte del sistema cardiovascular, incluyendo venas, arterias, del corazón y la microcirculación.

El estasis es el factor predominante en la mayoría de las trombosis venosas y esto puede ser claramente demostrado por su frecuente localización en los miembros inferiores y es allí donde ocurre la disminución del flujo, de la corriente sanguínea y preferentemente en el fondo de las válvulas venosas, donde el flujo es aún más lento.

M e c a n i s m o d e t r o m b o s i s

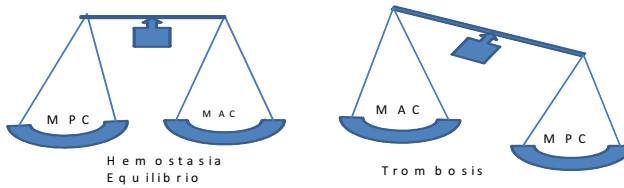


Figura nº1

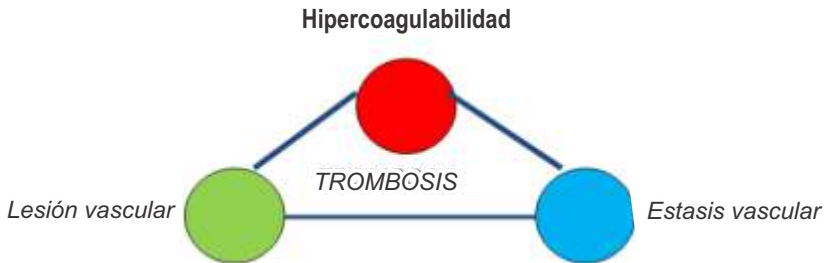


Figura nº2

Como sabemos el mecanismo de la coagulación está dado por la interacción entre plaquetas, endotelio y factores plasmáticos, interactuando estos factores dentro de los vasos sanguíneos, recubiertos por endotelio y a través del cual circula la sangre, con un patrón de flujo parabólico, es decir con un desplazamiento mínimo a nivel de la pared vascular y que va haciéndose más rápido hacia la zona central de la corriente sanguínea. Los elementos celulares que están dentro de él se repelen por sus cargas eléctricas negativas y el grueso de las células rojas que circulan por el centro del vaso, tienden a desplazar a las plaquetas hacia las capas de flujo más cercanas a la pared vascular, posibilitando de esta manera la adhesión de las plaquetas a la pared vascular, cuando se produce una lesión de ella. La adhesión de las plaquetas es un hecho de gran importancia clínica a la cual se suma la agregación plaquetaria, posterior a su activación y concluye con la participación de los factores de la coagulación en la formación del coágulo de fibrina.

La trombosis venosa, en oposición a lo que sucede con la trombosis arterial, no está frecuentemente antecedida por alteraciones de la pared vascular. Sin embargo, existen condiciones en las que se presentan el evidente compromiso de la pared vascular. Tal es el caso de la fractura de la cadera, donde los vasos son dañados por el traumatismo, o la que ocurre en la prótesis de la cadera, donde hay una marcada torsión de la vena femoral, en el acto quirúrgico que condiciona la lesión del vaso. Si bien es cierto que existen diferencias para el riesgo de la TV y TA, en ambas se producen la activación plaquetaria y formación de trombina, lo que varía es la magnitud de la participación de los diversos factores que producen la trombosis. Figura nº 3.

El trombo arterial está principalmente constituido por plaquetas, se denomina trombo blanco por su pobre contenido en glóbulos rojos y el trombo venoso fundamentalmente está dado por fibrina y glóbulos rojos con pocas plaquetas por lo que se denominan trombos rojos.

La sintomatología de ambos trombos dependerá de la magnitud del mismo, en relación al tamaño de la obturación del vaso y su localización. En el caso de las trombosis arteriales, por ejemplo el flujo sanguíneo es rápido a lo que se suma la presencia de placas ateroscleróticas que favorecen el mecanismo de la coagulación, en cambio en la TV no intervienen las placas ateromatosas y el flujo sanguíneo es de estasis, figura nº 3, además de los factores de riesgo como la hipertensión arterial, el tabaquismo y el nivel elevado de LDL, son situaciones que crean el riesgo de trombosis arterial más no ejercen ninguna predisposición para la trombosis venosa. En cambio los factores de riesgo para la trombosis venosa son otros como los que incluyen: edad, cáncer, cirugía, inmovilización, fracturas, puerperio, empleo de contraceptivos orales y síndrome antifosfolípido (12) (13).

La patogénesis de la trombosis se produce cuando existe desbalance entre los factores trombogénicos y los mecanismos protectores:

- **Factores trombogénicos son:**

- Perturbación de la célula endotelial
- Pérdida de las células del endotelio con exposición del subendotelio
- Activación de plaquetas, por su interacción con el subendotelio
- Activación del sistema de coagulación
- Inhibición de la fibrinólisis
- Estasis

- **Los mecanismos protectores son:**

- Las propiedades no trombogénicas del endotelio intacto
- Neutralización de los factores de coagulación activados por endotelio con células cubiertas por sulfato de heparán y trombomodulina
- Neutralización de los factores activados por proteasas inhibitoras naturales
- Dilución de los factores de coagulación activados por el arrastre del flujo sanguíneo del agregado plaquetario.
- Disolución de la fibrina por la fibrinólisis

Activación del endotelio

Cuando las células endoteliales que son expuestas, pueden ser perturbadas en sus propiedades no trombogénicas, por activación frente a la exposición de endotoxinas, citoquinas IL-1, TNF (factor de necrosis tumoral), baja tensión de O₂ y incremento del Shear stress (fuerza de presión) (14).

También es necesario mencionar que la lipoproteína es un factor de riesgo por la aterosclerosis y con homología para competir con el plasminógeno en los sitios de unión en las células endoteliales (15).

Activación de los factores de coagulación

Cuando se produce la exposición del subendotelio, se realizan tres acontecimientos importantes: a) Se produce la liberación del Factor Tisular b) aparece una superficie de contacto y c) activación plaquetaria. Figura 4.

Como consecuencia de la lesión del vaso, por un reflejo axónico, se produce la disminución del flujo sanguíneo pero como el reflejo es transitorio, se suman las acciones plaquetarias, que a través de su mecanismo de adhesión plaquetaria por intermedio del colágeno, integrinas y ligantes como el FvW, se adhieren en la lesión posteriormente viene el segundo mecanismo de acción plaquetaria la de agregación, formando un trombo plaquetario que al desaparecer el reflejo axónico el flujo sanguíneo toma nuevamente su impulso y arrastraría el tapón plaquetario, pero como la lesión del endotelio ha producido una superficie de contacto, se produce la activación del FXII y la consecuente activación de los factores por medio de una cascada que llega a la activación del FXa, por otro camino la lesión ha producido liberación del F. Tisular que con el FVII, considerado como el mecanismo más importante, llegando también por esta vía a la activación del FXa, actuando sobre la protrombina se genera la trombina que actúa sobre el fibrinógeno, para al final formar la fibrina que junto con el trombo de plaquetas van a constituir el trombo definitivo, el cual podrá ser un trombo venoso o un trombo arterial.

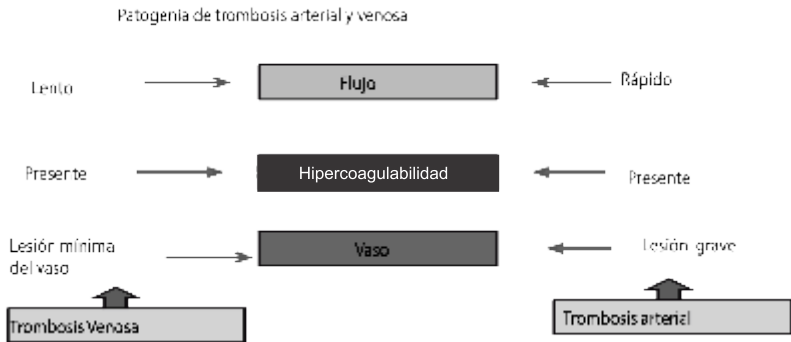


Figura nº3

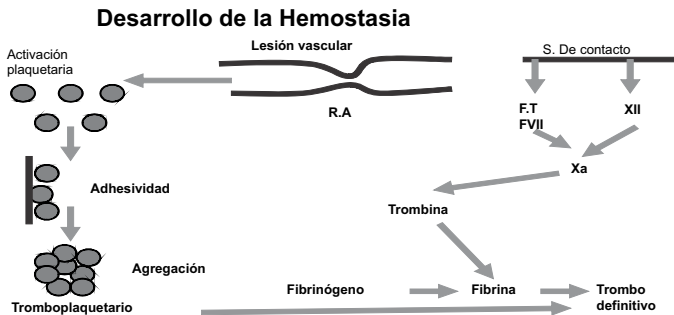


Figura nº4

En conclusión; la primera manifestación frente a la injuria del endotelio es la interacción anormal entre los elementos plasmáticos coagulables y el endotelio. Por tal motivo las plaquetas se adhieren a las estructuras expuestas por el subendotelio y continúan todos los eventos subsiguientes, hasta la aparición de la trombosis. En el caso de la trombosis coronaria es muy importante la intervención de la placa ateromatosa.

Bibliografía

1. Lensing AWA, Pradoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 479-485.
2. Salzman EW, Hirsh J. The epidemiology. Pathogenesis and natural history of venous thrombosis. En. Colman RW, Hirsh J, Masrder VJ, Salzman EW. Eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practices. Philadelphia: JB Lippincott.1999:1275-1298.
3. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
4. Anderson FA, Wheeler HB,Goldberg RJ, et al.A population-based perspective of the hospital incidence and case fatlity rate of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: Thr Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991, 151: 933-938.
5. Silverstein MD, Heith JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism 25-year population-baseb study. *Arch Inter Med* 1992; 232: 155-160.
6. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis with a defined urban population. *J Inter Med* 1992; 232: 155-160.
7. Hansson PO, Werlin L Tibblin G, Erikson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general populations. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-1670.
8. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis with a defined urban population. *J Inter Med* 1992; 232: 155-160.
9. Colam RW, Hirsh J, Murder VJ, Salzman EW.En. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 3ed. 1994. JB. Lippincott Company.
10. Sevitt S, Gallagher NG.Venous Thrombosis and pulmonary embolism: a clinicophatology in injured burners patients. *Br J Surg.* 1961;48:475
11. White RH, Zhou H,Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Inter Med* 1998; 128:737-Triplett DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Throm Res* 1995; 78: 1-31.
12. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1572-1582.
13. Triplett DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Throm Res* 1995; 78: 1-31.
14. Colucci M, Balconi G, Lorenzet R, et al. Cultured human endothelial cells generate tissue factor in response to endotoxin. *J Clin Invest.* 1983;71:1893-1894.
15. Miles LA, Fless GM, Levin Eg, Scanu AM, Plow EF.A potencial basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein (a).*Nature.* 1989;339:301-304.

Título XXIII. Anticoagulantes

Introducción

Las drogas anticoagulantes y de acción antitrombóticas pueden clasificarse en mérito a su comprensión didáctica en: a) anticoagulantes orales b) drogas que inhiben la función plaquetaria c) heparinas d) pentasacáridos e) drogas trombolíticas.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales dicumarínicos (AO) son los más usados en el tratamiento a largo plazo de enfermedades que requieren de un mecanismo anticoagulante como medida de protección.

Los anticoagulantes orales dicumarínicos fueron descubiertos en 1921, cuando los veterinarios de Alberta en Canadá informaron acerca de una nueva enfermedad en el ganado, denominada "enfermedad del trébol dulce" la que provocaba hemorragias a veces fatales iniciadas por una injuria (1).

En 1931 Roderick descubrió que esta nueva enfermedad era debida a una sustancia que disminuía la síntesis de protrombina. En 1941 Campbell y Link aislaron el agente hemorrágico 3,3-metilen bis (4-hidroxycumarina) que más tarde se conocería como dicumarol.

En 1944 Nichol (2) introdujo la terapia a largo plazo con dicumarol para la prevención del infarto de miocardio, dando lugar a la era de los anticoagulantes orales.

Los anticoagulantes orales (dicumarol, warfarina) son sustancias que interfieren en el metabolismo de la vitamina K, inhibiendo la vitamina K epóxido reductasa y a la quinona reductasa, enzimas que catalizan el paso de la vit K a una forma reducida que es la requerida para la activación de los factores II, VII, IX y X y los sistemas inhibitorios de las proteínas C y S.

Siendo esta vitamina cofactor necesario, para la carboxilación de los residuos del glutamato a gamma-carboxiglutamato, en la región terminal de los factores dependientes de la vit K (3). Son los anticoagulantes más comúnmente utilizados en clínica, existen varias formas de estos preparados pero los más empleados son el dicumarol y la warfarina.

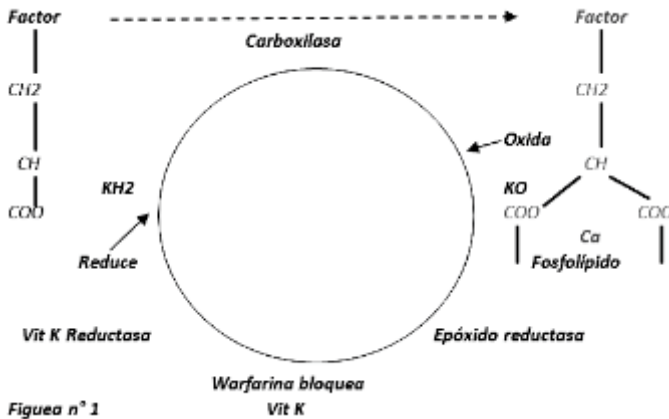
La característica química esencial para la actividad anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K reside en el núcleo de 4-hidroxycumarina con un sustituyente en la posición 3, tanto la warfarina sódica como el dicumarol tienen un átomo de carbono asimétrico, en el grupo sustituyente de la posición 3 del núcleo cumarina, esto significa que los preparados disponibles son mezclas racémicas compuestas de dos isómeros ópticos.

Las proteínas K dependientes: se sintetizan en el hígado, a nivel post ribosomal. Una carboxilasa dependiente de la vit K introduce el grupo carboxilo, en la posición gamma de los residuos del ácido glutámico, precursor de los factores de coagulación. Esta gamma carboxilasa le confiere a la molécula una densidad de carga fuertemente negativa, actuando el Ca como puente para que el factor se una a la superficie fosfolipídica, también cargada negativamente (4)

Así se concentran substratos y enzimas sobre la misma matriz sólida y las reacciones ocurren con mayor eficiencia que en la fase fluida. La introducción del carboxilo en posición gamma del ácido glutámico se logra mediante la oxidación de la vitamina KO a su derivado epóxido y este por acción de la reductasa regenera vitamina KH₂ reducida, que corresponde a la forma activa. Figura 1.

Esta reacción puede ser interferida por drogas que actúan como “anti vitamina K”, conocidas como anticoagulantes orales como el coumadin y warfarina, que inhibe la vit K epóxido reductasa y a la quinona reductasa, disminuyendo la vit K reducida que corresponde a la forma activa de la misma. Liberándose a la circulación, factores dependientes de la vitK, normales en su composición aminoácida, pero careciendo de los grupos gamma carboxilos y por lo tanto con menor capacidad para activar el mecanismo de la coagulación, a estos productos se les conoce con el nombre de PIVKA.

Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales



La actividad de los factores K dependientes descienden de acuerdo con su vida media, la más corta corresponde al FVII (entre 6 y 10 horas) y la más prolongada al FII (más o menos 72 horas), cuando se suspende la administración de anti-vitK, estos factores vuelven a carboxilarse, recuperando su actividad biológica, que es diferente para cada uno de ellos.

Los AO son componentes hidrófobos que se administran por vía oral y se absorben en el estómago y yeyuno, su absorción es incompleta y variable de paciente a paciente y también de un preparado a otro. Absorbido el anticoagulante, pasa a la sangre uniéndose en forma reversible a la albúmina en un 80% a 90% y otra parte queda libre que es la que se junta a un receptor específico de la membrana del hepatocito y allí ejerce su función anticoagulante. Estas drogas son metabolizadas por enzimas del retículo endoplasmático del hepatocito, por el sistema de citocromo P-50. Y finalmente es excretada. El máximo nivel en sangre se obtiene entre los 90 y 120 minutos.

La vit K es una sustancia liposoluble que está presente en distintos compuestos; en la naturaleza existen dos formas importantes de vit K, la vit K1 o Filiquinona y la vit K2 o Menaquinona. La primera se encuentra en las plantas, principalmente en los vegetales verdes como espinacas, lechuga, brócoli, tomate y repollo. También la leche de vaca contiene vitK en una proporción de dos a tres veces mayor que la materna. La Menaquinona, se encuentra en alimentos fermentados, como yogurt y es producida por la flora bacteriana anaeróbica del colon.

Puede existir resistencia al tratamiento por factores que influyen en el nivel plasmático de la vitamina K como regímenes a base de legumbres verdes ricas en vit K (5), modificaciones de la flora intestinal, por acción prolongada de antibióticos, disminución de la vit K, por causas intestinales, falta de sales biliares, disminución de albúmina, hipertiroidismo, composición normal de la bilis, superficie de absorción correcta y función intestinal normal (6)

Con los dicumarínicos no hay una relación lineal dosis efecto. La dosis ideal se va poniendo es su nivel óptimo, de acuerdo al efecto terapéutico, través de los distintos controles que tienen que practicarse para establecer el punto de anticoagulación necesaria en cada paciente.

En cuanto a la administración de la droga debe tenerse en cuenta, que para obtener el efecto terapéutico deseado, debe transcurrir un tiempo determinado, que está en relación con el tiempo de vida media de los factores vitamina K dependientes, como se ha señalado en párrafos anteriores, por esta razón se ha dejado de administrar dosis elevadas como inicio de tratamiento.

También se debe tener en cuenta, drogas que potencian la acción de los dicumarínicos como ácido etacrínico, allopurinol, bezafibrato, lovastatina, vitamina C, etc.

Se debe recordar que existen drogas que inhiben la acción de los dicumarínicos: antihistamínicos, contraceptivos orales, neomicina, estreptomycin, etc.

Ante la prescripción de cumarínicos se deben realizar controles periódicos para mantener el nivel adecuado de anticoagulación, en primer lugar recordar que el nivel de anticoagulación ideal se alcanza después del quinto día y luego mantener la estabilidad de la anticoagulación terapéutica, la vitamina K se utiliza para anular el efecto de los anticoagulantes orales.

Aspectos de la terapéutica anticoagulante

Con el empleo de los dicumarínicos no se encuentra una relación lineal entre dosis y el efecto conseguido, solo se logra la dosis terapéutica a través de los controles que se realizan al paciente que está recibiendo la droga.

Por eso el control de la terapia de los anticumarínicos reviste una importancia crucial en el tratamiento anticoagulante a través de el Tiempo de protrombina (TP), el alargamiento del tiempo de esta prueba se correlaciona con el nivel de la droga, como es conocido el TP, mide la vía extrínseca e intrínseca de la coagulación, dentro de esta determinación se valora los factores II, VII y X.

La interpretación de la prueba a través del resultado traducido a porcentaje (%), no permite una evaluación correcta del nivel de anticoagulación, porque en un mismo paciente, en laboratorios diferentes los porcentajes serán diferentes.

Por otra causa la procedencia de la tromboplastina, es decir si es de cerebro de conejo o de cerebro humano darán valores diferentes y no se podrán estandarizar, por eso la OMS en 1981 trató de relacionar todas las tromboplastinas del Mercado, con tromboplastinas preparadas como estándares por la misma OMS, por medio del ISI (Índice de Sensibilidad Internacional), que es la pendiente de la recta de regresión, que relaciona a los valores obtenidos con cualquier tromboplastina versus otra considerada como referencia, de esta forma los resultados de la administración de los dicumarínicos se optimiza la administración y se disminúa los riesgos.

Por otra causa la procedencia de la tromboplastina, es decir si es de cerebro de conejo o de cerebro humano, darán valores diferentes y no se podrán estandarizar, por eso la OMS en 1981 trató de relacionar todas las tromboplastinas del Mercado, con tromboplastinas

preparada como estándares por la misma OMS, por medio del ISI (Índice de Sensibilidad Internacional), que es la pendiente de la recta de regresión, que relaciona a los valores obtenidos con cualquier tromboplastina versus otra considerada como referencia, de esta forma los resultados de la administración de los dicumarínicos se optimiza la administración y se disminúa los riesgos.

Puede existir resistencia al tratamiento por un abundante aporte de vit K en la dieta, como ocurre con los regímenes a base de legumbres ricos en vit K disminución de la absorción de la vit K por ingesta prolongada de antibióticos, disminución de la absorción de vit K (causas intestinales, falta de sales biliares, disminución de albúmina, hipertiroidismo).

Así el empleo de el INR (Razón Internacional Normalizada) es el resultado de TP paciente entre el TP normal, por lo tanto el reactivo ideal sera el de ISI=1.0.

En relación con el tipo de patología la dosis a administrar de los anticumarínicos oscilará el INR entre 2 y 3, pero en algunos casos podría incrementarse.

Efectos secundarios de los dicumarínicos

Las principales complicaciones son las hemorrágicas, contándose entre las más frecuentes hematomas, equimosis, hipermenorreas, hematuria, hemorragias digestivas, las que se manifiestan como hematemesis y melena, las hemorragias más graves son las que se producen a nivel del SNC, si bien son infrecuentes pero si de alta mortalidad.

Drogas que inhiben la función de las plaquetas

La más conocida es la aspirina, que es usada ampliamente como medicación antitrombótica, teniendo preponderante empleo en cardiología.

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos inhiben la formación de los endoperóxidos cíclicos, tromboxano A₂ y prostaciclina. Existen otros inhibidores con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores de la TXA₂ sintetasa, bloqueo de los receptores para el TXA₂ y las Tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel) que inhiben la unión del ADP a la plaqueta. Inhibidores de la fosfodiesterasa de la plaqueta como el dipiridamol (7).

La dosis de aspirina administrar varía entre 75mg día a 375mg día, esta segunda dosis es más aconsejable en los casos de "stroke". La aspirina como complicación en su empleo clínico puede producir hemorragia.

Las Heparinas

Las heparinas son glucoaminoglicanos sulfatados, con fuerte carga negativa sintetizadas por ciertas células cebadas. Son polímeros compuestos por cadenas alternas de radicales de D-glucosamina y ácido hexurónico con ácido glucurónico o ácido L-idurónico

Existen dos tipos de heparinas: la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM), ambas son glicoaminoglicanos.

La HNF fue identificada por McLean en 1916, siendo estudiante de 2° año de medicina. Ulteriores estudios de Rosemberg y Damus demostraron que la actividad de la heparina dependía de su unión con la antitrombina-III, dicha unión implica una aceleración de la reacción de inhibición, normalmente lenta, entre la antitrombina, la trombina y otras serino-proteasas de la coagulación.

La heparina es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, sulfatados con una heterogeneidad estructural y una gran dispersión de peso molecular (PM), que varía entre 3,000 y 30,000 daltons, con una media entre 12,000 y 15,000. Los preparados de HNF contienen pequeñas fracciones de bajo peso molecular que pueden ser aisladas por medio de reacciones enzimáticas o procesos de despolimerización química, que llevan a la formación de cadenas con PM, promedio de 5,000 daltons, estos fragmentos son los que corresponden a la HBPM (8), ambas heparinas ejercen su acción anticoagulante por activación de la AT, su interacción es mediada por una secuencia de pentasacáridos distribuidos a lo largo de la cadena de heparina.

Desde 1976, en que se describió por primera vez la HBPM, se apreció que producía en el hombre niveles más elevados de antifactor Xa que la HNF, lográndose demostrar que los preparados de heparina poseían una fracción de alta afinidad por la AT y otra de baja afinidad, solo una parte de las moléculas de heparina eran capaces de unirse a la AT y por lo tanto inducir actividad anticoagulante. Al unirse el pentasacárido a la AT se produce un cambio en la conformación de la AT, la que acelera su interacción con la trombina y el FXa, por cerca de 1,000 veces (9).

Se ha estudiado la acción de los oligosacáridos de diferentes tamaños en sistemas purificados, sobre la inhibición de la trombina y el FXa, así se ha podido demostrar que oligosacáridos que contienen la región del pentasacárido y algunas unidades adicionales de azúcar (alrededor de 16 a 18 unidades) poseen una capacidad muy elevada de potenciar la inhibición del FXa, pero no potencian la inhibición de la trombina, para que se produzca esta última acción se requiere que la cadena de oligosacáridos posea al menos 18 a 20 unidades de azúcares. Figura 2.

La estructura de este pentasacárido tiene una alta afinidad por la antitrombina, que no está presente en las moléculas de baja afinidad. Estos datos hacen pensar, que el mecanismo por el cual la heparina potencia la acción inhibitoria de la AT sobre el FXa y la trombina es diferente. El efecto sobre el Fxa sería causado por la unión del pentasacárido de la heparina a la AT, lo que causaría un cambio conformacional de la AT, que la haría más eficaz; pero que no sería necesaria la interacción entre la cadena de polisacárido y el FXa, lo que explica que oligosacáridos de tamaño menor son potentes aceleradores de la inhibición del FXa.

Sin embargo, para potenciar la inhibición de la trombina, no es suficiente que interaccione la heparina y la AT sino que se precisa de la interacción simultánea del polisacárido a la trombina y la AT, por lo que sería necesaria una cadena de menos de 18 monosacáridos, con actividad anti-Xa, mientras que las mayores inhiben tanto al Xa como al IIa.

De estas consideraciones, comparadas la HNF con la HBPM, esta última tiene una respuesta anticoagulante más predecible, por una menor unión a las proteínas del plasma y a las proteínas liberadas de las plaquetas activadas y de las células endoteliales, además una mejor disponibilidad a dosis bajas por una menor unión al endotelio, un mecanismo de depuración dosis independiente y una menor unión a los macrófagos, al igual que un mayor tiempo de vida media por la misma razón (10).

Existen otros aminoglicanos que se encuentran como mecanismo antitrombótico en la pared vascular y son el sulfato de dermatán y sulfato heparán.

El sulfato de dermatán se encuentra en el plasma normal y tiene la propiedad de inhibir selectivamente la trombina, al potenciar el factor II de la heparina, el sulfato de heparán su actividad anticoagulante es moderadamente superior al sulfato de dermatán (10).

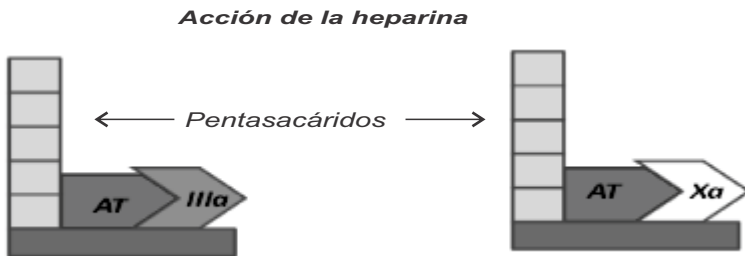


Figura n°2

Drogas trombolíticas

Las drogas trombolíticas su mecanismo de acción: se basa en la activación de sistema fibrinolítico con la finalidad de disolver el trombo. Dentro de los requisitos que deben tener estas sustancias deben considerarse ser efectivas para disolver trombos de larga evolución, administración en bolo intravenoso, selectivo para la fibrina, no tiene efecto procoagulante, sin efecto sobre la presión sanguínea, costo razonable, existen varias drogas que cumplen estos cometidos (11).

Hirudina

La hirudina es el polipéptido que se extrajo inicialmente de la sanguijuela es potente anticoagulante formando un complejo 1 a 1 con la trombina.

Estreptoquinasa

Activador del plasminógeno: sintetizado por cepas C de estreptococo B-hemolítico, que activa indirectamente al plasminógeno, actúa formando complejos no covalentes, entre plasminógeno y estreptoquinasa, adquiriendo el plasminógeno las propiedades de la plasmina con una vida media de 25 minutos (12).

Por ser un producto de origen bacteriano, de cepas del grupo C de Lancefiel del estreptococo β -hemolítico, el empleo de esta droga puede producir reacciones anafilácticas, lo que puede producir disminución del rendimiento de la droga, por la presencia de anticuerpos específicos.. La estreptoquinasa produce una gran y prolongada disminución del fibrinógeno.

Existen una variedad de preparados de estreptoquinasa, con diversas concentraciones del fármaco.

Uroquinasa

La uroquinasa es una serinoproteasa similar a la tripsina y compuesta por dos cadenas polipeptídicas unidas a través de un puente disulfúrico. Inicialmente localizada en la orina, de allí proviene su nombre, existen dos formas de uroquinasa, una de mayor peso molecular y la otra de bajo peso molecular, que es producto de degradación de la primera. Posteriormente se la obtuvo a partir de cultivos de tejido de células embrionarias renales, la prouroquinasa como se le denomina ahora, es una uroquinasa de cadena de glicoproteína de 411 aminoácidos que se sintetiza en las células endoteliales del tracto urinario, ha sido posteriormente sintetizada mediante técnicas de recombinación genética.

Su acción está dada por su actividad proteolítica: de activación de sistema fibrinolítico (13), su administración provoca lisis, pero no tiene propiedades antigénicas como la estreptoquinasa, pero la desventaja es su costo elevado.

Activador tisular del plasminógeno

El t-PA es un activador fisiológico de el Plasminógeno. Sintetizado en las células endoteliales y liberado por las mismas, por determinados estímulos como estrés, estasis venoso, drogas como la bradiquinina, adrenalina, vasopresina, etc.

Inicialmente se extrajo de tejido uterino humano, en 1982 se obtuvo por el aislamiento del RNA mensajero para t-PA y en 1983 fue clonado obteniéndose por recombinación genética (14).

Cuando apareció el t-PA, cómo era un activador fisiológico de plasminógeno endotrófico: se creyó que era agente trombolítico que no atacaba al fibrinógeno circulante. Pero posteriormente se logró demostrar, que también disminuía el fibrinógeno, los agentes trombolíticos de segunda generación corresponden al activador tisular de plasminógeno (t-PA), prouroquinasa (scu-PA), y el activador tisular de el plasminógeno recombinante (rt-PA).

Los agentes trombolíticos de segunda generación son fibrinoselectivos y fueron desarrollados para evitar la lisis sistémica, estado que causa depleción de el fibrinógeno y plasminógeno circulantes. Sin embargo, cuando se requiere la administración de dosis mayores en IMA, el riesgo de hemorragia intracraneal no disminuye son estas limitaciones las que indujeron a la búsqueda de nuevas sustancias, denominadas agentes de tercera generación, teniendo cómo objetivos los siguientes:

- Evitar la disminución de fibrinógeno
- Aumentar la capacidad de adhesión a la fibrina
- Aumentar la permanencia en el plasma circulante
- Evitar o disminuir ser bloqueados por los inhibidores
- Ser más eficaces en los trombos ricos en plaquetas

Bibliografía

1. Douglas AS. Historical aspects of anticoagulant therapy. Anticoagulant Therapy. First ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1962.
2. Fiore L, Deykin D. Anticoagulant therapy. En. Williams Hematology. 6ª.ed. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. 2001.
3. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vit K epoxide reductase inhibition. Biochemistry 1978; 17: 1371-1377.
4. Alejandra Scazzioti. Anticoagulantes Orales Dependientes de la Vitamina K. Trombosis. Tomo 1 Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. Editorail AKADIA. Pag: 444-457.
5. Altman R. Mecanismos que modifican la acción de los anticoagulants orales. Trombosis. Fisiología mecanismos de enfermedad y tratamiento. 1; 2005:pp459-477.
6. Weitz JL. Low-molecular-weight heparin. N Engl J Med 1997; 337: 688-698.
5. Altman R. Mecanismos que modifican la acción de los anticoagulants orales. Trombosis. Fisiología mecanismos de enfermedad y tratamiento. 1; 2005:pp459-477.
7. Altman R. Mecanismos de acción de las drogas que inhiben la función de las plaquetas. Trombosis. 2005;407-442

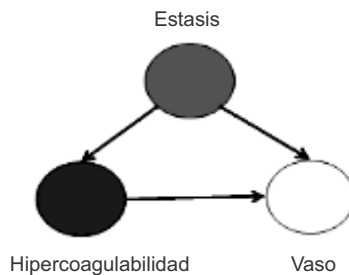
8. Anderson LO, Barrowclife TW, Holmer E, Johnson EX, Sims GEG. Anticoagulan properties of heparin fractioned by affinity chromatography on matrix-bound antrombin III and gel filtrations. *Thromb Res* 1976; 9: 575-578.
9. Lane DA, Denton J, Flynn AM, Thunberg L, Lindahl U. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by plated factor 4. *Biochemm J* 1984; 218: 725-728.
10. Bara L, Billaud E, Gramond G, Kher A, Samama M. Comparative farmacokineties: Of a low molecular weight heparin and ubfractioned heparin after intravenous and subcutaneous administratioin. *Thromb Res* 1985; 39: 631-636.
11. Rouvier J, Pons S. Drogas trombolíticas mecanismo de acción. *Trombosis. Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento.* Raúl Altman y col. Librería AKADIA. 2005:499-5
12. Kosow DP. Kinetic mechanism of the activation of human plasminogen by streptokinasa *Biochemistry* 1975; 14: 4459-4465
13. White WF, Barlow GH, Mosen MM. The isolation and characterization of plasminogen activators (urokinasa) from human urine. *Biochemistry* 1966;5: 2160-2169.
14. Pennica d, Holmes WE, Korh WJ, et al. Cloning and expression of human tissue-typer plasminogen activator cDNA in E coli. *Nature* 1983; 201: 214-221.

Título XXIV Trombosis venosa y embolia pulmonar

Trombosis

La trombosis es un término aplicable cuando dentro de vaso ya sea venoso o arterial se forma el trombo pero cuya patogénesis y factores de riesgo son diferentes. En ambos participan el mecanismo de la coagulación, el endotelio vascular y el flujo sanguíneo. Figura n° 1.

Factores involucrados en el tromboembolismo venoso-arterial



La trombosis venosa puede manifestarse como se ha señalado anteriormente en a) trómbosis venosa superficial (TVS), b) trómbosis venosa profunda (TVP) y c) tromboembolismo pulmonar (EP). La TVS desde el punto de vista clínico no reviste mayor significado, salvo en aquellos casos, en los que el trombo progresa hacia las venas profundas.

La importancia clínica de la TVP reside en que no solo es problema local, si no que el émbolo puede desprenderse llevando el trombo al pulmón produciendo la embolia pulmonar. La localización de trombo en los diferentes sectores del árbol vascular, hace también que los síntomas y signos que se producen varien en relación con el área afectada.

Como se ha señalado anteriormente, el TEV, responde a un proceso multifactorial, tal como lo demuestra Douketis y col (1), en una revisión de 21 casuísticas, que engloban a 4,221 de pacientes con TVP; encontrando en un 16%, historia previa de tromboembolismo, 15% presentaron cáncer al momento del diagnóstico y en el 33% ocurrió en asociación con fenómenos de riesgo transitorio tales como cirugía, traumas e inmovilización.

Otros factores independientes relacionados con riesgo de TEV además de la cirugía, trauma y cáncer, incluyen cateterismo de vena central, enfermedades neurológicas cómo parecía de extremidades, el uso de contraceptivos orales y la terapia de reemplazo estrogénica (2) (3).

La TVP generalmente se localiza en los miembros inferiores y ocasionalmente en miembros superiores. Cuando hablamos de TVP, debemos diferenciar la TVP-distal y la TVP-proximal, la primera se refiere al compromiso de las venas de la pantorrilla y la segunda a la vena femoral, las trombosis de las venas de la pantorrilla pasan clínicamente desapercibidas en muchos casos, en cambio las femorales son sintomáticas y las causantes de la EP.

La EP corresponde a una complicación letal de la TVP, desde que casi el 80% de pacientes que fallecen con EP sucumben dentro de las dos horas de iniciado los síntomas (4).

Como muchas de las trombosis venosas son clínicamente silentes, para poder detectarlas es necesario el empleo de métodos auxiliares y la razón de este hecho puede radicar en que la vena no ha sido obstruida totalmente o porque aun existe una adecuada circulación colateral.

En la fracción de pacientes sintomáticos con TEV, de localización en los miembros inferiores, se puede presentar el clásico síndrome de molestias a nivel de la pantorrilla, edema distensión venosa y el signo de Homan, que consiste en dolor a la dorsiflexión forzada del pie.

El diagnóstico diferencial incluye muchos problemas de rodilla o pantorrilla que causan dolor y edema como causas musculares, trastornos del flujo linfático y quistes de Baker (quistes inflamatorios) (5).

El TVP puede asociarse con EP y ambos procesos pueden tener secuelas: a) TVP-recurrente, b) EP fatal y c) síndrome post flebítico. El TEV, generalmente se inicia cómo TVP, involucrando a las venas de la pantorrilla y solo un 1/3 de ellos presentan sintomatología, cuando la TVP causa síntomas casi el 80% involucran a las venas poplíteas o venas más proximales.

De la TVP-distal, solo el 20% se extienden a las venas proximales, por eso las TVP-distales, raramente causan EP, mientras que las TVP-proximales a menudo lo hacen. Casi el 70% de pacientes portadores de TVP con EP sintomática, tienen involucradas a las venas proximales (6). Para establecer el diagnóstico de TEV, hay que tener en cuenta la presencia de los factores de riesgo. (Figura nº2) incluyendo los factores trombofílicos.

Hay varios test que pueden ser usados, solos o en combinación, para establecer el diagnóstico de TEV con alto grado de confianza, facilidades locales para desarrollarlos y la experiencia en determinados métodos, serán de gran valor para el diagnóstico. Si los hallazgos clínicos y los test no invasivos, no son diagnósticos en el día que sucede el hecho, estos pacientes con sospecha clínica de TVP o EP, pueden ser manejados por el seguimiento con ultrasonido de las piernas por una semana o dos y además con el dímero-D, sin necesidad de recurrir a la anticoagulación o a los métodos invasivos (7). La ultrasonografía venosa, es el método más usado en el diagnóstico de la TVP, el resultado positivo se basa en la incapacidad de poder comprimir la vena, lo que indica la presencia del trombo.

Un resultado anormal en la compresión ultrasonográfica garantiza el tratamiento anticoagulante, por que el resultado anormal, tiene valor predictivo muy alto, pero el diagnóstico ultrasonográfico, de la TVP de las venas de la pantorrilla, es menos seguro que el de las venas proximales (8).

Empleando una combinación con la ultrasonografía, más una tabla de puntaje de probabilidades (9) (10). Los pacientes con sospecha de TVP, se les practica la ultrasonografía, clasificándolos como normal y anormal, en los casos anormales se consideró las probabilidades clínicas (escor) Tabla 1, en bajo, intermedio y alto. Aquellos con escore bajo, no tuvieron TVP. En los catalogados de intermedios: se repitió la ultrasonografía a la semana, si fue normal no tuvieron TVP.

Los catalogados: cómo de probabilidad clínica elevada, tabla n° 1, se practica la venografía, si esta fue normal no tuvieron TVP, pero si el resultado resultó anormal ellos tienen TVP.

En el caso que la ultrasonografía de inicio fue normal, aquellos con escore bajo se les hizo venografía, si fue normal no tuvieron TVP, en el caso de los de probabilidades intermedias y altas, el diagnóstico fue de TVP tabla n° 2.

Tabla de probabilidades de riesgo trombotico

Cáncer activo, con o sin tratamiento	1
Parálisis, paresia o reciente enyesamiento	1
Inmovilización de extremidades inferiores	1
Reciente postración en cama por más de tres días	1
Cirugía mayor	1
Adormecimiento a lo largo del sistema venoso profundo	1
Edema de pierna, hinchazón de la pantorrilla	1
Fóvea de edema, confinada a la pierna sintomática	1
Venas superficiales dilatadas (no varicosas)	1

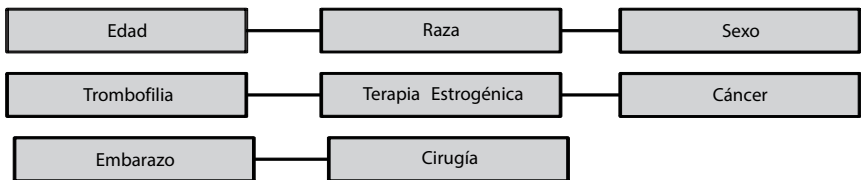
Probabilidades

Alto riesgo	>3
Moderado riesgo	1 a 2
Bajo riesgo	0

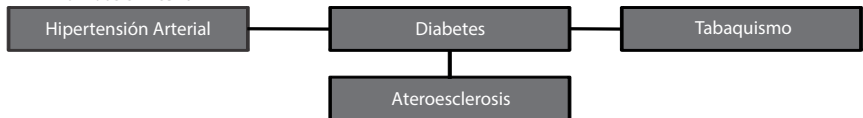
Tabla 1. Wells, Bormanis. Lancet 1987 ;350:1975-1979

Factores de Riesgo Involucrados en las trombosis Venosa/Arterial

Trombosis Venosa



Trombosis Arterial



Una simplificación del diagnóstico TVP se puede hacer usando el dímero-D. Este tipo de simplificación ha sido investigado en dos estudios entre pacientes con sospecha de TVP, si la ultrasonografía fue normal, se usó el dímero-D y si este resultó normal se excluyó el diagnóstico de TVP y si fue anormal, se repitió la ultrasonografía a la semana, si esta fue normal se excluyó el diagnóstico de TVP y si fue anormal, se repitió la ultrasonografía a la semana, si esta resultó también normal se excluyó la TVP, en caso contrario se concluyó en TVP (11) tabla n°2.

La flebografía ascendente de los miembros inferiores puede detectar trombos distales (pantorrillas) como trombos proximales, los cuales son fuente para embolia pulmonar, algunos efectos indeseables le son atribuidos como que inducen trombosis de las venas periféricas en el 2% a 3% de los pacientes, lo cual representa el inconveniente para los que no requieren tratamiento

La tomografía computarizada puede detectar venas trombosadas del abdomen y pelvis y es considerada superior a la venografía convencional en la visualización de las grandes venas, identificando los trombos intraluminales, distinguiendo nuevos trombos de los antiguos y delineando las anomalías adyacentes.

Diagnóstico con ultrasonografía y score clínico en TVP

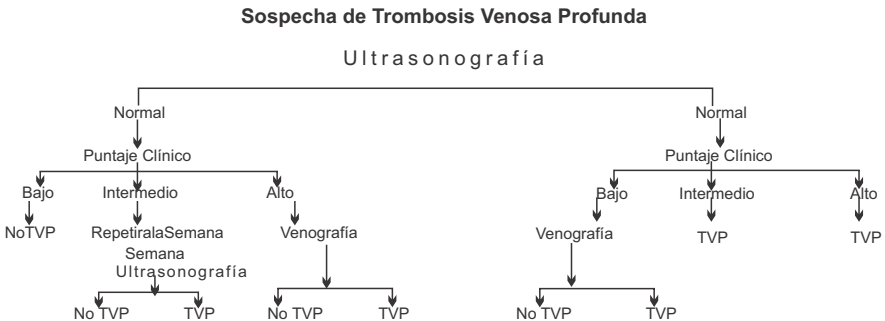


Tabla n°2, Lancet 1999; 353:479-485

La venografía por resonancia magnética ha sido presentada como que tiene un 100% de sensibilidad y un 96% de especificidad en el diagnóstico de TVP-proximal, pero su costo limita su empleo, por eso el diagnóstico de la TVP-proximal, además de la presunción clínica, debe involucrar el cálculo de probabilidades, de los exámenes que pueden ayudar al diagnóstico, como la ultrasonografía, la venografía y el test del dímero-D.

Una simplificación del diagnóstico se puede hacer usando el dímero-D, figura 3, lo que ha sido confirmado en dos estudios en pacientes con sospecha de TVP. Si la ultrasonografía fue normal y el dímero-D fue normal se excluyó la TVP, si fue anormal se repitió la ultrasonografía a la semana, si esta fue normal se excluyó la TVP, en caso contrario se concluyó en TVP (12).

Diagnóstico de TEV por ultrasonografía y dímero D

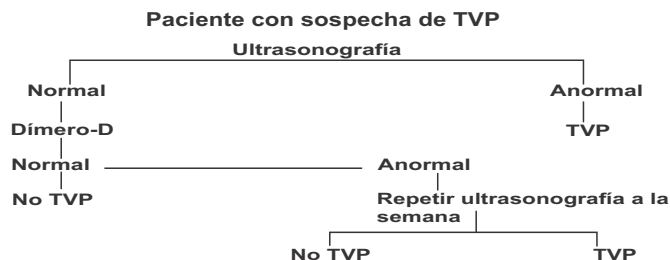


Tabla n°3

Diagnóstico de tromboembolismo venoso

Venografía: Defecto de llenado intraluminal

Ultrasonografía: Venas proximales no compresibles, en dos o más sitios
En relación: femoral, poplítea y sitios de bifurcación de la pantorrilla

Excluyen diagnóstico de TVP

Venografía: en cualquier vena, no defectos de llenado intraluminal

Dímero-D: Normal

Ultrasonografía venosa: Normal. A los 7 días normal

Baja sospecha clínica de TVP

Clive Kearon. Hematology. 1999.

Embolia pulmonar

El cuadro clínico de la EP puede variar de acuerdo a si se trata de una EP pequeña o masiva que pone al paciente en eminente riesgo de muerte. La hipercoagulabilidad que ha llevado a la formación de trombos en las venas profundas de la pierna, pelvis o brazos pueden deslizarse y embolizar las arterias pulmonares, recordando que la TVP proximal es la que comprometen las arterias pulmonares.

Dentro de los síntomas y signos de la EP, se considera que el síntoma más frecuente son la disnea y la taquipnea. Mientras que la presencia de disnea, síncope o cianosis usualmente indican EP masiva, un hallazgo de dolor pleurítico, tos o hemoptisis a menudo sugieren un pequeño embolismo cercano a la pleura tabla n° 1.

Síntomas y signos de la embolia pulmonar

Dos o más de los siguientes

- Disnea reciente
- Dolor de tórax
- Saturación de O₂ < 92%
- Hemoptisis
- Frote pleural
- Acompañado de uno o más de los siguientes
- Pulso > 90/minuto

- Temperatura entre 37.8°C y < 38.5°C
- Dolor de pierna e hinchazón
- Rx de pulmón compatible con EP
- Síntomas y signos severos
- Síntomas y signos más uno o más de los siguientes
- Síncope
- Presión sistólica < 90mmHg y frecuencia > 100/minuto
- Falla respiratoria (ventila o requiere > 40% de O2)
- Falla cardíaca derecha,

Tabla n° 1. Clive Kearon. Hematology 1999.

Al obstruirse la arteria pulmonar se liberan de las plaquetas sustancias vasoactivas, tales como la serotonina que incrementan la resistencia vascular pulmonar. Este incremento en el espacio alveolar y en la redistribución del flujo de la sangre, crean áreas de disminución de la ventilación perfusión, impidiendo el intercambio de gas, estimulando de esta manera los receptores irritantes y causando hiperventilación alveolar.

La broncoconstricción refleja aumento de la resistencia al pasaje de aire, el edema pulmonar y la sobrecarga ventricular derecha de la sangre lleva a la dilatación, disfunción e isquemia del ventrículo derecho.

La presencia de Foramen-Oval o defectos septales puede presentar el embolismo paradójal, además el shunt de izquierda a derecha lleva a severa hipoxia arterial (13).

La EP y la TVP deben ser consideradas como parte de un mismo proceso patológico. En un estudio de pacientes con TVP, pero sin síntomas de EP, el 40% de ellos tuvieron evidencias en el scanning de pulmón, la presencia de EP (14). Recíprocamente, en el estudio de pacientes con EP, el 29% de ellos: presentaron anomalías en los estudios ultrasonográficos de las venas de las piernas (15).

En los casos en que no se pudo detectar TEV, en pacientes con EP, fue porque el trombo embolizó antes de la evaluación de las piernas o porque la compresión ultrasonográfica, es insensitiva para detectar pequeños coágulos residuales.

El grado de mortalidad de la EP: permanece elevado "En el Registro Cooperativo Internacional de EP", de 2,454 pacientes, a los tres meses del diagnóstico el grado de mortalidad alcanzó el 17.5% (16).

El diagnóstico de la EP al igual que la TVP, no siempre resulta sencillo, por lo que es necesario contar con los métodos auxiliares necesarios, porque el diagnóstico diferencial incluye infarto del miocardio, edema pulmonar, disección de la aorta, taponamiento pericárdico, hipertensión pulmonar primaria y si agregamos en muchos casos la no correlación entre la sospecha clínica y los métodos diagnósticos auxiliares, se comprenderá entonces el por qué de un diagnóstico incorrecto. Tabla n° 2.

Diagnóstico diferencial de embolismo pulmonar

- Pneumonía o bronquitis
- Asma
- Exacerbación de enfermedad obstructiva pulmonar crónica
- Infarto de miocardio

-
- Edema pulmonar
 - Ansiedad
 - Disección de la aorta
 - Taponamiento pericárdico
 - Cáncer del pulmón
 - Hipertensión pulmonar primaria
 - Fractura de costilla
 - Pneumotórax
 - Costocondritis

Goldhaber S. N Engl J Med. 1998; 339: 93-104.

La historia familiar de trombosis venosa y los factores de riesgo deben ser considerados, frente a la sospecha clínica de EP. Teniendo en cuenta que esta entidad es observada generalmente por encima de los 60 años, en aquellos pacientes con exceso de peso, inmovilizados, fumadores, hipertensión arterial y sin embargo no parece haber correlación con los niveles elevados de colesterol o diabetes.

En las mujeres que usan anticonceptivos el riesgo de padecer EP es tres veces mayor que en las que no lo hacen. La cirugía predispone a la EP, aún hasta después de 30 días del post operatorio, como lo demuestra el estudio realizado en Malmö (Suecia), que reporta la ocurrencia de hasta un 25%, entre los 15 y 30 días del post operatorio y 15% fueron detectados, después de 30 días del post operatorio (17).

Como ya se ha mencionado la disnea y la taquipnea son los hallazgos más frecuentes, mientras la presencia de disnea, síncope o cianosis usualmente indican embolismo pulmonar masivo. En el examen físico, el hallazgo de disfunción ventricular derecha, incluyendo la ingurgitación de las venas del cuello con ondas V, elevación para esternal izquierda, que se incrementa en intensidad durante la inspiración, acercan al diagnóstico.

Dentro de los exámenes se deben incluir la electrocardiografía y la radiografía de tórax. En la electrocardiografía el hallazgo más frecuente es la alteración de la onda T, especialmente en derivaciones anteriores de V1 a V4. Estos cambios, probablemente reflejan isquemia posteroinferior, debido a la compresión de la arteria coronaria derecha, por el ventrículo derecho como resultado de una presión incrementada.

En cuanto a los hallazgos radiográficos, pueden estar relacionados con oligoemia focal, esto se conoce como el signo de "Westermarck", el hallazgo de incremento de aumento de densidad periférica, abajo del diafragma en forma de cuña se conoce como la joroba de Hampton, o signo de Hampton, y el alargamiento de la arteria pulmonar derecha descendente, conocida como el signo de Palla.

En presencia de factores de riesgo para TVP o del hallazgo de condiciones coexistentes: disnea no explicada, sensación de molestia en el tórax o síncope, indica una moderada probabilidad de EP.

Si la probabilidad es baja, se debe recurrir al dímero-D (ELISA) y una ultrasonografía venosa, recordando que el dímero-D pierde especificidad, porque los niveles de dímero-D son elevados en pacientes con infarto del miocardio, neumonía, falla cardíaca, cáncer y aquellos pacientes que han sido sometidos a cirugía (18), mientras todos los análisis de dímero-D tienen bajo valor predictivo positivo para TEV, algunos tienen elevada sensibilidad y valor predictivo negativo para TEV.

Ginsberg y col (19), encontraron que la combinación de una baja probabilidad clínica de EP y dímero-D negativo en sangre total, lo cual ocurre en el 44% de pacientes, tiene valor predictivo negativo del 99%.

Este tipo de prueba es mejor aplicada para pacientes que se presentan a la emergencia, sin otras manifestaciones sistémicas. El examen por ELISA requiere de varias horas para su realización, por lo que alternativamente puede realizarse el examen por el método de la aglutinación, pero hay que tener en cuenta que cerca de la mitad de estos resultados son negativos, tienen valores elevados por el método de Elisa (20).

Es importante señalar que el hallazgo de valores normales de gases, no es la regla para excluir el diagnóstico de EP y por lo tanto no pueden ser usados apresuradamente para discriminar entre pacientes que se sospecha de EP y que requieren de más estudios y aquellos que no requieren de ulteriores estudios los hallazgos de hipoxemia o hipocapnea, pueden incrementar los niveles de presunción diagnóstica pero estos hallazgos no son específicos para EP.

La ultrasonografía es altamente eficiente en pacientes sintomáticos con sospecha de TVP, el grado de detección de la ultrasonografía es menor cuando los síntomas o signos están ausentes. En un estudio de 41 pacientes con anomalías de la angiografía pulmonar, el resultado de la venografía de piernas fue normal en 12 (21).

El scanning de perfusión sigue siendo el método de diagnóstico más usado en la EP, mientras que los resultados normales o resultados indicadores de una elevada probabilidad son de gran ayuda, los resultados no diagnósticos son difíciles de interpretar. Solo en raras ocasiones el scanning de ventilación clarifica la interpretación de los scans de perfusión (22).

Una alternativa al scanning de pulmón es la angiografía pulmonar con medio de contraste, empleando la tomografía axial computarizada. Éste es el método adecuado para identificar el embolismo pulmonar en el árbol vascular proximal (23).

Resulta sumamente importante identificar pequeños émbolos pulmonares distales, ya que al no ser detectados por la TC, pueden ocasionar mayor embolismo por falta de anticoagulación.

Una nueva técnica, bastante promisoría, es la resonancia magnética angiográfica pulmonar con Gadolinium, que supera la resonancia magnética angiográfica pulmonar convencional, teniendo una sensibilidad y especificidad elevada para el diagnóstico de EP. Esta nueva técnica se muestra promisoría en el diagnóstico de la EP, sin necesidad de radiación ionizante o de sustancia de contraste yodado (24).

Cuando los pacientes con EP son sometidos a la ecocardiografía cerca del 40% presentan anomalías de ventrículo derecho. La ecocardiografía transtorácica es principalmente usada en pacientes críticos en los que se sospecha embolia pulmonar y puede ayudar a identificar un exceso de presión ventricular derecha, como también IAM, disección de la aorta, taponamiento pericárdico, y todos ellos pueden imitar el cuadro de EP (25).

Menos del 5% de pacientes del "Registro Cooperativo Internacional de Embolismo Pulmonar" presentaron shock cardiogénico. En la mitad de la población bajo ecocardiografía, la hipoquinesia ventricular derecha señalada por la ecocardiografía estuvo presente en cerca del 40% de pacientes con PA normal. Entre los pacientes bajo ecocardiograma, el hallazgo de hipoquinesia ventricular derecha estuvo asociada con doble grado de mortalidad a los 14 días y de 1.5 veces a los tres meses (26).

En un estudio Suizo (27) de 126 pacientes con EP, bajo estudio con registros ecográficos, el grado de mortalidad al año fue de 15%; sin embargo, el grado de mortalidad al año fue tres veces mayor en aquellos pacientes con disfunción ventricular derecha.

El signo de Mc Connell en la EP, que se encuentra en la ecocardiografía, representa a un tipo de disfunción ventricular derecha, en la cual la movilidad de la zona apical permanece normal a pesar de la hipoquenesia de la pared libre (28).

Combinando métodos no invasivos, como por ejemplo el dímero-D normal, con ultrasonografía venosa negativa, puede representar la regla para excluir EP, mientras que un ecocardiograma mostrando hipoquenesia ventricular derecha, combinado con hallazgos positivos en la ultrasonografía de las piernas, es virtualmente patognomónica de EP. La angiografía de contraste pulmonar se mantiene como un punto seguro en el diagnóstico, en los casos en los cuales hay un alto índice de sospecha clínica, a pesar, de los hallazgos no diagnósticos en el scan de pulmón y resultados normales en la ultrasonografía venosa y ecocardiograma, tabla n° 3 y n°4.

Diagnóstico de embolia pulmonar

Angiografía pulmonar: Defecto de llenado intraluminal

Tomografía helicoidal compuntarizada: Defecto de llenado intraluminal en una arteria pulmonar, segmental o más central

Scan Ventilación/perfusión: "Alta probabilidad" y moderada/alta sospecha clínica

Diagnóstico de TVP: Con scan ventilación/perfusión diagnóstica o TC.

Tabla n°3. Clive Kearon.Hematology 1999.

Diagnóstico de exclusión de embolia pulmonar

• **Excluye:**

- Angiografía pulmonar:Normal
- Scan perfusión: Normal
- Dímero- D: Normal

• **"Baja probabilidad"**

Scan ventilación/perfusión o TC normal y

Baja sospecha clínica de EP

Dímero-D: Normal

• **"Baja o moderada probabilidad"**

- Scan de ventilación/perfusión o TC helicoidal, y normal ultrasonografía en ambas piernas, por dos semanas

Tabla n°4. Clive Kearon. Hematology 1999,

Los exámenes auxiliares para el diagnóstico de TVP o EP son cruciales, porque el diagnóstico exclusivamente clínico no es posible. Una falla en el diagnóstico de TEV se asocia a una mortalidad incrementada y sin embargo, a pesar que la anticoagulación es efectiva, su inapropiado empleo puede causar problemas que se deben evitar.

Tratamiento del tromboembolismo venoso

En un paciente con TVP, el éxito de la terapia es la prevención de la EP y la restauración de la vena en su función valvular, tratando de evitar el síndrome post flebítico y las trombosis recurrentes. En pacientes con TVP de la pantorrilla (distal), el tratamiento es el mismo, la anticoagulación debe ser la primera línea de tratamiento.

El tratamiento anticoagulante debe ser iniciado con el medicamento que obtenga efecto anticoagulante inmediato, como la heparina y esta debe ser administrada en dosis adecuada y por el tiempo necesario.

En cambio, los anticoagulantes orales su acción tiene que esperar que transcurra por lo menos 5 días para reducir los factores vit-K dependientes. Es bueno recordar que inicialmente en los pacientes con trombofilia, por PC y PS, por ser vit K dependientes, la administración de los AO puede hacer descender de sus niveles iniciales de ambas proteínas y condicionar aún más trombosis, razón por lo cual la droga de elección es la heparina.

En el tratamiento de TEV se consideran los siguientes métodos:

Tratamiento anticoagulante, para la mayoría de pacientes con TEV y EP, es el de la heparina más anticoagulantes orales.

Filtros de vena cava

Estos filtros pueden ser fácilmente insertados por vía percutánea. Una de sus indicaciones es la contraindicación a la terapia anticoagulante. En el estudio randomizado en pacientes con TEV-próximo, éstos fueron divididos en dos grupos unos con filtro y otros no. Aunque a los dos años la incidencia de EP sintomático fue más bajo en aquellos pacientes con filtro, que aquellos que no la tuvieron. La incidencia de trombosis recurrente fue más elevada en el grupo con filtro. Sin embargo, la mortalidad en pacientes con TVP, a los dos años fue similar. Por eso el uso sistemático de los filtros de vena cava, no deben ser recomendados en pacientes con TVP, los filtros de vena cava son de garantía en pacientes con EP, en presencia de hemorragia activa o EP recurrente a pesar de una adecuada anticoagulación (29).

Trombectomía venosa

La trombectomía venosa ha sido propuesta para pacientes con TVP de menos de 7 días de inicio. Sin embargo este procedimiento está asociado con retrombosis en muchos pacientes, en el periodo post operatorio. No hay una confirmación que indique que la trombectomía, más anticoagulación por heparina y anticoagulantes orales, muestre su eficacia. La trombectomía venosa, debe ser restringida a pacientes que presenten trombosis masiva con isquemia de los miembros (30). La trombectomía puede ser realizada con el empleo del catéter desarrollado últimamente, que libera un chorro salino de alta velocidad, tirando del trombo hacia la punta del catéter y subsecuentemente pulverizando el coágulo (31).

Trombolisis

Hay una buena evidencia que indica, que la terapia trombolítica acelera la lisis del coágulo, especialmente en pacientes con síntomas de inicio reciente. Pero el riesgo de producir sangrado importante con los fibrinolíticos, es de tres a cuatro veces mayor que con la terapia anticoagulante convencional.

La terapia fibrinolítica puede estar indicada para pacientes con embolismo pulmonar masivo y compromiso hemodinámico o para pacientes seleccionados con extensa trombosis ileofemoral (32).

La controversia persiste con relación al uso de la terapia trombolítica, en pacientes con presión arterial sistémica estable y disfunción ventricular derecha, en esta población se observa una rápida mejoría de la función ventricular derecha y de la perfusión pulmonar, acompañando a la terapia trombolítica la adición de heparina, la que puede llevar a un menor grado de recurrencia de la EP, que con la heparina sola (33).

La trombolisis puede ser salvadora en pacientes con EP masiva, shock cardiogénico o inestabilidad hemodinámica, con periodo de ventana de 14 días para su efectividad (34).

Sin embargo, el beneficio ha obtener debe pesar sobre el riesgo de una mayor hemorragia, la que se incrementa con la edad y el índice de masa corporal (35).

Endarterectomia pulmonar,

Solo en pacientes seleccionados con trombosis de los grandes vasos de forma crónica y hipertensión pulmonar (36).

La terapia anticoagulante,

Es la terapia de elección para la mayoría de los pacientes con TEV, es la heparina la más importante droga terapéutica. La heparina al acelerar la acción de la AT, evita el ulterior crecimiento del trombo y además permite que la fibrinólisis endógena disuelva en parte el coágulo. La terapia inicial con AO y no con heparina puede paradójicamente intensificar la hipercoagulabilidad, al disminuir el nivel de PC y PS, que son vitamino K dependientes, posibilitando el embolismo recurrente (24)

En consecuencia, cuando se emplean los anticoagulantes orales (AO) se debe tener en cuenta que se necesita de más o menos el periodo de 5 días para lograr una adecuada anticoagulación, no es necesario más de 0.5mg de AO al día porque su acción como se señaló anteriormente no es inmediata.

Los anticoagulantes orales Warfarina son efectivos para la prevención y tratamiento de la trombosis venosa o arterial. Una falta de experiencia con el inicio de estos y el mantenimiento de los mismos puede llevar al uso de dosis inapropiadas, pudiendo resultar en una sobre anticoagulación, con el riesgo de hemorragia o una baja anticoagulación, asociada a un incremento del riesgo de trombosis.

El control de los anticoagulantes orales se realiza mediante el INR, manteniéndolo entre 2.0 y 3.0, en la mayoría de los casos porque la administración de la heparina prolonga el INR con un 0.5 adicional, de donde se deduce que el INR dado por los anticoagulantes orales es de 2.5, por eso los anticoagulantes orales deben ser administrados en dosis suficiente para producir un INR de 2 a 3, basados en que este nivel de anticoagulación es tan efectiva, como la de mayor intensidad que alcanza niveles entre 3 y 4, el cual es recomendado por algunos investigadores para el síndrome antifosfolipídico (37), Queda definida que la estrategia convencional anticoagulante en el tratamiento de TEV es la anticoagulación con heparina ya sea HNF o HBPM, más un anticoagulante oral, siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso.

En cuanto a la heparina, hay que reconocer que los pacientes varían ampliamente en la respuesta anticoagulante a la HNF, por lo que se necesita monitoreo de laboratorio para mantener la dosis adecuada en su rango terapéutico, en contraste con la mayor biodisponibilidad de la HBPM, le permite una respuesta anticoagulante más predecible usando la vía subcutánea sin necesidad de monitoreo de laboratorio y administrándose a dosis fijas.

La necesidad de el uso de dosis adecuadas de anticoagulantes, proviene de un estudio realizado con pacientes con TVP, tratados inicialmente con heparina subcutánea o intravenosa, el riesgo de TVP recurrente fue significativamente más alto, en aquellos pacientes con respuesta anticoagulante subterapéutica, que en aquellos adecuadamente controlados, el resultado fue de 25% frente al 2% respectivamente (38).

La variabilidad en la respuesta anticoagulante entre las heparinas refleja su unión no específica a las proteínas del plasma, endotelio y macrófagos dentro del RES. La unión de la heparina a las proteínas del plasma y a las células reduce el efecto anticoagulante de la heparina, limitando la cantidad de heparina libre capaz de interactuar con la AT (39).

La reducida unión al endotelio y a los macrófagos de la HBPM, que tiene un tercio del peso molecular de la HNF, tendrá por lo tanto una menor unión a las células y proteínas, da como resultado, que la HBPM tenga una respuesta anticoagulante más predecible que la HNF (40).

Basándose en estas características la HBPM puede ser dada subcutáneamente una o dos veces al día, sin necesidad de monitoreo del laboratorio, como la heparina es depurada por el riñón la dosis debe ser regulada en los pacientes con disfunción renal (41).

La óptima duración de la terapia anticoagulante dependerá del balance entre riesgo de sangrado y riesgo de recurrencia o si la causa es idiopática o causada por trombofilia y si los factores de riesgo son temporales o permanentes.

En el embarazo, la única droga, que no pasa la barrera placentaria es la heparina, en contraste con los cumarínicos que cruzan la barrera placentaria y pueden causar malformaciones fetales, si son administrados en el primer trimestre y anomalías del SNC, si son usados en cualquier trimestre y con incremento del riesgo de hemorragia fetal en el tercer trimestre (42).

Los anticoagulantes orales se administran siguiendo algunas pautas como 1) Si los episodios son catalogados como idiopáticos y corresponden al primer episodio, deben ser tratado por lo menos por seis meses. Si se trata de dos o más episodios el tratamiento será indefinido 2) Si el TEV es de origen trombofílico, el tratamiento debe persistir por lo menos 12 meses o será indefinido y 3) Cuando los factores de riesgo son transitorios, el tratamiento será por lo menos de tres meses y si persisten los factores de riesgo el tratamiento será de seis meses o indefinido.

Profilaxis de TEV

Como ya se ha señalado al inicio de este tema, lo mejor que le puede ocurrir al paciente es la prevención de la TEV porque la presencia de la trombosis puede ocasionar en el paciente, trombosis recurrentes, síndrome post flebítico y posibilidad de EP.

Como en la TVP, en muchos casos se presenta en forma silente, la confianza en el diagnóstico y tratamiento de una TVP establecida puede exponer a pacientes susceptibles a riesgos, en la que la primera manifestación de una enfermedad localizada corresponda a una embolia pulmonar. Aunque el tratamiento anticoagulante es altamente efectivo en la TVP, en el caso de la embolia pulmonar, los pacientes pueden morir dentro de los 30 minutos posteriores al evento, no dando el tiempo suficiente para la acción de los anticoagulantes.

¿Porqué la profilaxis no es ampliamente usada? Se postula: que es muy pequeña la incidencia de TVP en los pacientes hospitalizados o post cirugía y sobre todo en pacientes quirúrgicos, además, del temor al sangrado. Sin embargo, estudios de meta-análisis con control de placebo, en estudios doble-ciegos randomizados, no han demostrado un significativo incremento de mayor sangrado con el uso de bajas dosis de heparina no fracionada y de heparina de bajo peso molecular, por eso es muy importante determinar los factores de riesgo en cada caso de TVP.

La trombosis recurrente es importante tenerla presente porque 1/3 de pacientes con un episodio inicial de TVP, pueden presentar durante el siguiente año signos y síntomas sugestivos de recurrencia, pero solo 1 de 3 tienen recurrencia (43).

La otra complicación es el síndrome post-trombótico, que es probablemente causado por una combinación de hipertensión venosa, resultante de una persistente obstrucción venosa y daño de las válvulas correspondientes y anormal microcirculación. El grado de incidencia si bien se dan datos que no son definidos porque ha variado entre 20% y mucho más. Cuando se hizo una revisión comparando pacientes que usaron medias elásticas y los que no las usaron, el primer grupo mostró una incidencia de SPT de 20% comparado con el 47% de los que no la usaron y en el grupo con severa secuela post trombótica fue de 11.5% frente a 23.5% (44).

Coagulación intravascular diseminada (CID)

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un “mecanismo intermediario de enfermedad”, porque se presenta dentro de determinados procesos patológicos, que producen la alteración del proceso de la hemostasia.

Definición

La CID es un síndrome caracterizado por un proceso dinámico de coagulación intravascular, no es todavía claro, si es un proceso provocado localmente, como en el síndrome de Kasabach-Merrit, o es provocado localmente y luego se extiende a la microcirculación (45).

Es posible que la activación de la coagulación tome lugar en el lecho vascular, a través de una desregulación total del proceso de la hemostasia, pero la formación del trombo es un proceso local, no son trombos venosos o arteriales sino trombos en la microcirculación.

La CID es un desorden adquirido en el cual el sistema hemostático, a través de las plaquetas, factores de la coagulación, fibrinolisis, y células endoteliales son activados para convertir el fibrinógeno a fibrina, produciéndose de esta manera los microtrombos, pero al realizar esta acción se produce consumo de plaquetas y de los factores de coagulación y como respuesta al fenómeno trombótico se activa la fibrinolisis, produciéndose la catástrofe de trombosis y hemorragia.

Dentro de las enfermedades que se asocian con CID, tenemos a las neoplasias como timoma maligno, leucemia aguda promielocítica, otros tipos de leucemias y durante la quimioterapia de las neoplasias, procesos infecciosos, sepsis por bacterias gram positivas y negativas en cirugía y trauma. Dentro de las causas obstétricas se encuentran pre eclampsia, eclampsia, placenta previa, feto muerto, embolia por líquido amniótico, mola hidatiforme, infección intrauterina.

Condiciones clínicas asociadas con CID

CID Aguda		CID Crónica
	Medicina	
Septicemia		Tumores sólidos
Falla hepática aguda		Reacciones alérgicas
Reacciones alérgicas		Sind. Kasabach-Merrit
Veneno de serpiente		Leucemia
	Cirugía	
Politrauma		Transplante de órganos
Grandes operaciones		Aneurisma aórtico
Circulación extracorpórea		Tumores vasculares
Injuria al cerebro		
	Obstetricia	
Embolismo de fluido amniótico		Sind de HELLP
Toxemia		
	Transfusión	
Reacción hemolítica aguda		

Epidemiología

La CID es un síndrome adquirido por lo tanto ocurre en una amplia variedad de patologías y su incidencia no es conocida.

Patogénesis

La CID corresponde a una profunda alteración del balance hemostático, entre el sistema procoagulante y el anticoagulante, que a diferencia de los procesos tromboticos venosos, arteriales o a las hemorragias, porque en ambos casos solo existe la trombosis o la hemorragia, mientras en la CID se combinan ambos procesos. En la mayoría de los casos la patogénesis no es muy bien entendida, con excepción de la septicemia.

La intensidad del proceso protrombótico dependerá de la enfermedad que la produce, pudiendo ocurrir ya sea en forma crónica o aguda. En los casos agudos, la actividad protrombótica no es suficientemente inhibida por lo que se produce la formación de microtrombos ricos en fibrina y el sangrado.

En la forma crónica de la CID, la activación del sistema hemostático es mínima y los procesos de control limitan el proceso y por lo no ocurren los microtrombos de fibrina, por tal motivo el fenómeno hemorrágico es raro en la forma crónica, sin embargo, en un proceso crónico, si hay una activación de la coagulación por el deterioro del paciente se presentan las manifestaciones clínicas correspondientes.

Diversas patologías que pueden asociarse con CID

- Obstétricas
- Pre.eclamsia
- Abruption placentae
- Mola Hidatiforme
- Feto muerto retenido
- Infección intrauterina
- Otras
- Hemólisis intravascular
- Enfermedades malignas
- Endotoxinas bacterianas
- Alteraciones circulatorias
- Venenos de serpiente
- Pancreatitis
- Cirugía mayor

Diagnóstico

De acuerdo a la definición de la CID, la determinación de fibrina soluble es esencial para el diagnóstico, si la concentración de fibrina soluble está incrementada se puede establecer definitivamente en diagnóstico de CID.

Desde que el proceso es progresivo se pueden establecer tres fases del síndrome:

• Fase Activación del sistema hemostático compensada

Hallazgos clínicos:

- No síntomas
- Análisis de laboratorio
- PTT, TP, TT, dentro de límites normales, plaquetas normales
- F P(1+2), TAF elevados, AT ligeramente disminuida, fibrina soluble±

- **Fase Activación del sistema hemostático descompensada**

Hallazgos clínicos

- Sangrado por las injurias y punción venosa, disminución de la función de los órganos (ej; pulmón, riñones e hígado)
- Análisis de laboratorio:
- PTT, TP, prolongados, TT generalmente normal
- Recuento de plaquetas, fibrinógeno, factores de coagulación, antitrombina disminuidos o progresivamente van disminuyendo
- FP (1+2), TAT, FDPs, claramente incrementados, fibrina soluble incrementada

- **CID completa**

Hallazgos clínicos

- Hemorragias cutáneas de diferente tamaño, falla de multiórganos
- Hallazgos de laboratorio
- TP: Tiempo de protrombina- Prolongado
- PTT: Tiempo parcial de tromboplastina- Prolongado
- FP (1+2) Fragmentos de protrombina- Aumentados
- TAT Complejo trombina antitrombina III- Aumentado
- Tiempo de trombina- Muy prolongado
- FDPs Productos de degradación de la fibrina
- dímero-D- Aumentado
- Recuento de plaquetas- Disminuido (40%) valor inicial
- Fibrinógeno- Muy disminuido

Tratamiento

El tratamiento depende de la enfermedad de fondo y de la etapa en que se encuentra el CID, se debe corregir la hipotensión, la perfusión tisular, la acidosis e hipoxia si están presentes, cuando el diagnóstico de laboratorio es sugestivo de CID puede el tratamiento esperar, pero estar alerta y cada 6 a 8 horas evaluar los parámetros clínicos y de laboratorio.

Si el diagnóstico de CID es inequívoco considerar la terapia de remplazo.

- Drogas empleadas en el tratamiento
- Heparina: Neutraliza trombina y Xa
- Antitrombina III: neutraliza trombina
- Hirudina: neutraliza trombina
- Inhibidores de la función plaquetaria
- Proteína C activada: neutraliza V, VII y PAI
- Ácido epsilon-aminocaproico: inhibe fibrinólisis
- t-PA y u-PA: inhiben fibrinólisis
- *DX-9065a: inhibidor específico del Xa.*

Bibliografía

1. Douketis JD, Kearon C, Shannon B, Duke EK, Giusberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism (review). *JAMA* 1998; 279: 458-462.
2. Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 467-468.
3. Devor M, Barrett-Conener E, Renvall M, Feikal D Jr, Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thromboembolism. *Am J Med* 1992; 92: 275-276.
4. Venous Thrombosis as a chronic disease. Editorial. *N Engl J Med* 1999; 340: 955-956.
5. Weinmann EE, Salzman EW. Medical progress: Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1630-1641
6. Kearon C. Diagnosis and management of venous thrombosis. *Hematology*. 1999: 209-217.
7. Lensing AWA, Hirsh J, Buller HR. Diagnosis of venous thrombosis, En Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia. JB Lippincott. 1993:1297-1321.
8. Davidson BL, Deppert EJ, Ultrasound for diagnosis of deep-vein thrombosis: Where to now? *B Med J* 1998; 316: 2-3.
9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 380: 1795-1798.
10. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis (sSeminar). *Lancet* 1999; 353: 479-485.
11. Krasijenhagen RA, Lensing AWA, Limer JC, et al. Diagnostic strategies for the management of patients with clinical suspect deep vein thrombosis. *Curr Opin Pul Med* 1997; 3: 268-274.
12. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *Medical Progress*. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
13. Moser KM, Fedullo PF, Litle John JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 1908-1912.
14. Turstra F, Kuijper PMM, van Beek EJ, Brandjes DPM, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 12: 775-781.
15. Goldhaber SZ, De Rosa M, Visani L. International Cooperative Pulmonary Embolism, registry detects high mortality rate. *Circulation* 1997; 96: Suppl: I-159.
16. Bergqvist D, Lindblad B. A 30 year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1,274 surgical patients. *Br J Surg*. 1985; 72: 105-108.
17. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of d-dimer-D as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: A review. *Thromb Haemost* 1994; 71: 1-6.
18. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JL, Bormanis J, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-1008.
19. De Moerloose P, Minazio P, Reber G, Perrier A, Bounameaux HD. D-dimer determination to exclude pulmonary embolism; A two-step approach using latex assay as screening tool. *Thromb Haemost* 1994; 72: 89-91.
20. Hull RD, Hirsh J, Carter CI, et al. Pulmonary angiography ventilation scanning and venography for clinical diagnosis of suspected pulmonary embolism with an abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983; 320: 342-345.
21. Stein PD, Terrin G, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scan alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1239-1241.
22. Remy Jardin M, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT; comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 639-706.
23. Meaney JFM, Wey JC, Chenevert TL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med*. 1997; 1339: 93-104.

-
24. Jardin F, Dubbourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209-217.
 25. Ribeyro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479-487.
 26. McConell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Golhaber SR, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-173.
 27. Decousus H, Leizorovics A, Parent F, et al. Clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
 28. Karp RB, Wylie EJ. Recurrent thrombosis after ileofemoral venous thrombectomy. *Sur Forum* 1966; 17: 147-153.
 29. Kening R, Gerber L, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1997; 96: 2498-2500.
 30. Lensing A WA, PrP, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis (Seminar). *Lancet* 1999; 353: 479-485.
 31. Kontantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism; results of multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882-888.
 32. Sánchez JC, Ramírez Rivera A, García ML, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism; A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-229.
 33. Nikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134: 69-72.
 34. Weitz JI. Treatment of venous thromboembolism. *Hematology*. 1999: 218-222.
 35. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, de Rijn M, Jagt H, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489.
 36. Knamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRP. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
 37. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New Engl J Med* 1986; 315: 1109-1110.
 38. Young E, Prins M, Levine Mn, Hirsh J. Heparin binding to plasma protein, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639-641.
 39. Young E, Cosmi B, Weitz J, Hirsh J. Comparison of the non specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin to plasma protein. *Thromb Haemost* 1993; 70: 625-628.
 40. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hasdtie TJ, Garber AM. Low molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trial. *Ann Inter Med* 1999; 130: 800-810.
 41. Hall JAB, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae for anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 626-629.
 42. Lensing AWA, Hirsh J, Buller HR. Diagnosis of venous thrombosis. En.: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman ED. Eds. *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice*. Philadelphia. JB Lippincott. 1993: 1297-1321.
 43. Bradjes DPM, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of the effect of compression stocking in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997; 349: 759.762.
 44. -Muller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. *Throm Hemostas* 1999; 82 (2): 706712.
 45. Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996; 51:255-260.

Título XXV

Complicaciones Hematológicas del embarazo

El embarazo, que culmina exitosamente está íntimamente relacionado con un adecuado desarrollo de la circulación placentaria. Por tal razón, es que se producen cambios importantes durante la gestación, como en la hemostasia y la vasculatura placentaria. Los cambios de la hemostasia incluyen: a) aumento de los mecanismos procoagulantes; siendo el más notorio la elevación del fibrinógeno (1), entre otros b) hipofunción del sistema fibrinolítico, comprendiendo dentro de estos mecanismos la producción de inhibidores del fibrinógeno PAI-2.

Los incrementos de los factores pro coagulantes o disminución de los fibrinolíticos pueden ocasionar muerte por causa obstétrica directa (2). En cambio anomalías en la vasculatura placentaria pueden resultar en gestaciones patológicas, incluyendo en el primero y segundo trimestre de la gestación abortos, retraso del crecimiento intrauterino, muerte uterina fetal, desprendimiento de la placenta y pre-eclampsia (3).

Aproximadamente el 5% de las mujeres experimentan dos o más abortos consecutivos pero los abortos recurrentes se definen como tres o más pérdidas espontáneas del embarazo, pudiendo afectar estas al 1% a 2%, de las mujeres en edad reproductiva (4).

Diversas etiologías han sido involucradas en la patogénesis de las pérdidas recurrentes del embarazo, incluyendo dentro de ellas traslocaciones e inversiones cromosómicas, alteraciones anatómicas del útero, anomalías endocrinológicas, enfermedades autoinmunes e infecciones ginecológicas (5).

Sin embargo, hasta hace poco la mayoría de pérdidas recurrentes del embarazo permanecían inexplicadas. Posteriormente se ha logrado establecer en forma fehaciente la interrelación con ciertos desórdenes trombofílicos tales como el síndrome antifosfolípídico (6).

Cambios de la hemostasia durante la gestación

Durante la gestación normal se producen importantes modificaciones del sistema circulatorio, por ejemplo el volumen minuto a nivel del flujo placentario en un embrión de siete semanas, es apenas de 50ml/m y en el feto a término es de 800 a 1,000ml/m, este aporte circulatorio queda interrumpido tras el alumbramiento, requiriéndose en ese momento, de una eficaz hemostasia en la zona de inserción placentaria (2). Es fácil comprender que la sangre presente modificaciones importantes, especialmente dentro del sistema hemostático, alterando varias proteínas o factores plasmáticos de la coagulación, que participan dentro de dicho mecanismo.

Así los factores vitamina K dependiente se incrementan durante la gestación, especialmente el factor VII. Otros factores como el VIII y el de von Willebrand son los que sufren mayores incrementos. El factor XIII presenta una discreta disminución al final de la gestación. El fibrinógeno es el factor que más incremento experimenta a través de la gestación (1) y disminuye durante los tres primeros días del puerperio. Tal como se objetiva en gráfico n° 1. Encontrando en el primer trimestre una media de 364.3 mg%, en el segundo trimestre 437.66 mg% y en el tercer trimestre a 509.15mg%. A nivel del parto se alcanza el mayor nivel con 567.37 mg %. Disminuyendo el nivel después del parto en el primer día a 416.44 mg%, al segundo día 337.2 mg%, al tercer día se mantiene el mismo nivel, pero ya dentro de límites normales. figura n° 2.

La anti trombina-III y la Proteína C no sufren alteraciones significativas a lo largo del embarazo. Sin embargo, la Proteína S varía con el transcurso del embarazo, disminuyendo en forma progresiva hasta el primer día del puerperio (7).

La PC activada tiene dos inhibidores, uno el inhibidor identificado como el inhibidor del activador del fibrinógeno tipo 3 (PAI-3) que es heparino dependiente. El otro inhibidor es la Alfa-1-antitripsina, con el que forma un complejo equimolecular (APC-alfa-1-antitripsina). Este complejo se incrementa durante la gestación y recientemente se ha observado que se correlaciona con el complejo Trombina-AT-III, lo que indica que se produce un aumento en la actividad trombínica medible al final de la gestación (8) (9).

Durante la gestación normal se desarrolla un estado hipofibrinolítico; sin embargo, existe un aumento tanto de activadores como de inhibidores pero al predominar los inhibidores, dan como resultado final la disminución de la actividad fibrinolítica. Los niveles de los inhibidores del Activador del Plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1) (PAI-2), se incrementan a medida que avanza la gestación normal, siendo el incremento del PAI-2, muy superior. Después del parto se observa una drástica disminución de los niveles del PAI-1 y PAI-2; pero los niveles del PAI-2 se mantienen por encima de los de la mujer no gestante, hasta varios días después del parto. Cuando se correlaciona los distintos parámetros fibrinolíticos con las semanas de gestación, se observa que todos ellos muestran una correlación directa y significativa, siendo los niveles de PAI-2 los que tienen mayor significado, lo que podría explicarse porque la placenta es la única fuente de producción del PAI-2, durante la gestación normal (10).

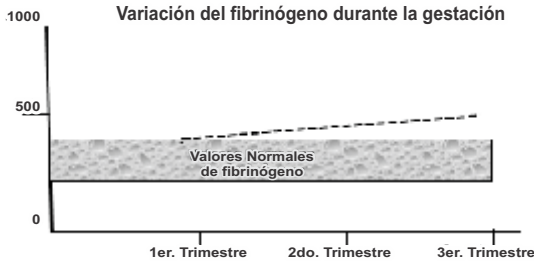


Figura nº 1

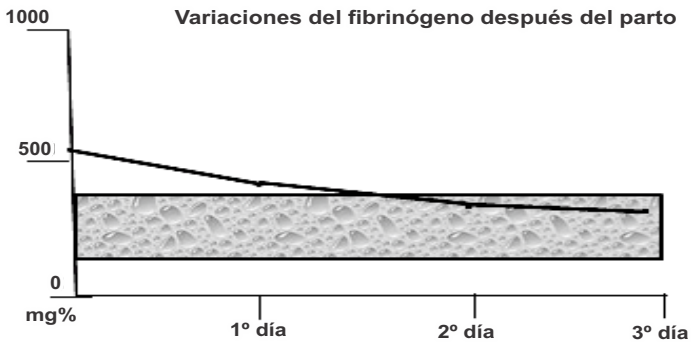


Figura nº 2

Alteraciones congénitas del sistema hemostático en obstetricia

Las deficiencias moleculares del fibrinógeno son las que producen las alteraciones hemorrágicas más complicadas; sin embargo, en el caso de las afibrinogenemias, la clínica habitual es la de los abortos espontáneos y en la hipofibrinogenemia, se ha descrito el desprendimiento prematuro de placenta normalmente insertada, esto sugirió que se debía requerir una cantidad mínima de fibrinógeno, alrededor de 100mg/dl para el mantenimiento de la integridad vellocitaria. En el caso del factor de von Willebrand, la manifestación clínica hemorrágica se produce especialmente tras el parto.

Las manifestaciones trombóticas, durante la gestación debidas a una alteración hereditaria en el sistema de coagulación y fibrinolisis, es otra importante eventualidad a considerar en la mujer gestante. Dentro de ellas, el síndrome antifosfolípídico, también conocido como de Lupus anticoagulante o síndrome de Huges, requieren para su diagnóstico la demostración por el método de ELISA de los anticuerpos fosfolípídicos y un test de coagulación positiva para anticoagulante lúpico, tal como se ha señalado cuando se trató este tema. Es importante tener en cuenta que estos anticuerpos solos no son patogénicos, cuando existe la presencia de síntomas, porque pueden ser producidos por drogas (11) o infecciones (12).

De 7,682 casos de mujeres gestantes normales, provenientes de varios estudios, se encontraron anticuerpos antifosfolípídico hasta un 2%, en mujeres aparentemente normales, identificadas por pérdidas fetales recurrentes, se encontró la presencia de anticuerpos en más o menos el 20%, y en mujeres con Lupus Eritematoso el hallazgo fue de más de 1/3. Lo cual demuestra que aun en mujeres normales embarazadas estos anticuerpos las predisponen a las pérdidas. (13). Hay evidencias claras que la presencia de AAF, está asociada con un mayor riesgo para trombosis (14) y también con pérdidas durante el embarazo (15). Además de la muerte fetal intrauterina, pre-eclampsia, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia. Los abortos del primer trimestre pueden tener muchas causas, en el segundo trimestre, las muertes fetales han sido consideradas como las más características del síndrome antifosfolípídico (16).

Últimamente varias publicaciones han establecido muy claramente un incremento del riesgo trombótico, durante la gestación y el puerperio en mujeres portadoras de trombofilia, como en los casos de deficiencia de AT-III, Proteína C o Proteína S (17). De 108 embarazadas con trombofilia; 42 (22%), tuvieron pérdidas durante el embarazo, comparado con 202 controles, en los cuales solamente 23 (11%) presentaron esta complicación (18).

En cambio, una alta incidencia de anomalías gestacionales fueron comunicadas en 15 mujeres con disfibrinogenemia, asociadas con trombocitosis. De 64 embarazos, 39% terminaron en aborto y 9% en muerte intrauterina fetal (19).

En algunas mujeres con pérdidas recurrentes del embarazo, tienen hipofibrinolisis, relacionados a niveles anormales de activadores e inhibidores de la fibrinolisis, pudiendo tener anomalías funcionales del endotelio vascular, caracterizados por altos niveles de factor von Willebrand, t-PA y PAI-1, los cuales pueden estar asociados con niveles incrementados de formación de trombina (20). Estas anomalías pueden llevar a una pobre implantación de la placenta o a una temprana insuficiencia de la circulación materna fetal. Sugiriendo que la terapia que permita la reducción de trombina podría permitir el establecimiento de un balance hemostático favorable y que alentaría no solo la implantación temprana de la placenta, sino que llevaría a término la gestación (21).

El Factor V de Leiden mutación, el Factor Protrombina G20210A mutación y la hiperhomocistinemia, se reportan para la mayoría de los eventos tromboembólicos, particularmente durante la gestación o en asociación con el uso de contraceptivos orales. El Factor V Leiden, se puede encontrar en el 50% de mujeres con trombosis gestacional (22). La Protrombina G20210A está asociada con un 20% a 50%, con los niveles plasmáticos de protrombina y con un incremento de tres veces para el riesgo de trombosis venosa (23). Recientemente, se ha sugerido que el origen genético único para el polimorfismo común de la G20210A y el gen de la protrombina, explicarían la relativa alta prevalencia del factor Leyden y la Protrombina G20210A en la población caucasiana (24),

La alta prevalencia de estas mutaciones en las caucasianas y en la población mundial, además de una también alta prevalencia de hiperhomocistinemia y homocigocidad para la metilentetrahidrofolato, estableciendo la necesidad del estudio de los estadios trombofílicos en mujeres con pérdidas recurrentes en el embarazo.

Resistencia pasajera a la PC activada (APC) se puede encontrar durante la gestación normal, en mujeres con genotipo normal de factor V, el nivel de la sensibilidad a la APC, muestra una progresiva caída durante el embarazo normal, en correlación con los cambios de los factores VIII, V y niveles de Proteína S. Los niveles de sensibilidad de la APC pueden disminuir además durante la gestación, en mujeres con mutación de Leyden, así mismo se han comunicado niveles de sensibilidad de la APC disminuidos, en pacientes con pérdidas recurrentes del embarazo (25). Mientras que la resistencia a la APC, es más común en mujeres con pérdidas a nivel del segundo trimestre, pero también pueden encontrarse en el primer trimestre. La resistencia a la APC fue correctamente documentada en el 49% de mujeres con pérdidas en el segundo trimestre, comparada solo con el 27% con pérdidas en el primer trimestre (26)

Varios estudios han sugerido una potencial asociación entre Factor V Leyden y pérdidas recurrentes del embarazo. (27). La Protrombina G20210A mutación y el Factor Leiden, están asociados a un riesgo incrementado para tromboembolismo venoso, durante el embarazo y puerperio, y el riesgo entre las mujeres con ambas mutaciones, son mucho más altas, que en mujeres con una sola mutación (28). Mientras otros autores no encontraron esta correlación (29). Sin embargo, el rol del factor protrombina G20210A mutación, en la pérdida recurrente del embarazo, ha sido últimamente evaluada, en el estudio de Pickering y col (30), los que no encontraron diferencia entre la prevalencia de protrombina G20210A, con controles 4.4% versus 4.5%. En cuanto a la homocisteína, debemos decir: que los niveles de homocisteína, disminuyen durante el embarazo normal, comparado con las mujeres no embarazadas. Varios estudios recientes han mostrado que la homocigocidad para la MTHFR C6771 mutación, no es predictiva para pérdidas recurrentes del embarazo (31). Mientras otros estudios reportan una potencial asociación entre hiperhomocistinemia y homocigocidad para MTHFR (32). Más aun, los niveles plasmáticos de homocisteína pueden incrementarse en mujeres embarazadas con deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, particularmente en presencia de homocigocidad, para MTHFR C6771, pudiendo resultar en pérdida recurrente del embarazo (33).

Es muy bien conocido que la combinación de factores trombofílicos o factores adquiridos incrementan el riesgo de trombosis. Por ejemplo, la coexistencia de factor V de Leiden y Hiperhomocistinemia (34). O la combinación de Factor V Leiden con Síndrome antifosfolipídico (35).

En los pacientes con trombofilia y pérdidas recurrentes del embarazo, no tratados, se ha encontrado que solamente el 20% corresponden a nacidos vivos. Estos datos son similares a

los descritos en mujeres con síndrome antifosfolípido, que experimentaron pérdidas recurrentes del embarazo. Aunque las pérdidas son en el primer trimestre, las mujeres con trombofilia tienen un elevado porcentaje de pérdidas en estadios más tardíos de gestación.

Por ejemplo, en las mujeres con trombofilia, las pérdidas en el segundo trimestre son 36% por muerte fetal intrauterina, comparadas con el 17% de las mujeres sin trombofilia (31).

En relación al sistema fibrinolítico, la hipofibrinólisis detectada durante la gestación normal es más intensa por ejemplo en la mujer pre-ecláptica y se debe fundamentalmente, al aumento en los niveles plasmáticos del PAI-1 y una disminución de los niveles plasmáticos del PAI-2, en aquellas mujeres gestantes que cursaron con retardo del crecimiento intrauterino (36). Es a partir de los trabajos de Gris y col (20), se demostró que los trastornos de la fibrinólisis presentan una alta prevalencia en esta patología. Lo cual fue confirmado por los estudios de Patrassi (36). Recientemente, el estudio de NOHA (37), demostró hipofibrinólisis en el 42.6%, de 500 pacientes con abortos tempranos en los que se halló el aumento del PAI-1 en el 16.4%, insuficiente liberación de t-PA en 11.2% y combinación de ambas alteraciones en el 15%. Una hipótesis planteada por los autores es que un disminuido potencial fibrinolítico podría dificultar las fases tempranas del desarrollo placentario.

Otra anomalía de la hemostasia, asociada a abortos recurrentes observada por la NOHA, es el déficit del factor XII (9.4%). Ni la enfermedad de von Willebrand, ni el déficit de los factores trombofílicos: Proteína C, S y APC fueron más frecuentes en las abortadoras que en el grupo control. Evidencias de activación endotelial, se observa tanto en pacientes con anticuerpos antifosfolípido, como en aquellos con fibrinólisis disminuida, pero no en la deficiencia del factor XII.

Dentro de las alteraciones de la hemostasia, con predisposición trombóticas (déficit de Proteína C, S y AT-III), se ha visto que el riesgo de pérdidas fetales está incrementado, especialmente en pérdidas del segundo y tercer trimestre. Aquellos pacientes, con defectos trombofílicos combinados serían más predispuestos a pérdidas fetales. La hiperhomocisteinemia, también se ha visto involucrada como responsable de abortos tempranos, ha sido documentada en el 31% de mujeres con infarto placentario previo a desprendimiento comparada con el 9% de los controles (38). En el "Hordaland Homocysteine Study", se evaluaron los niveles de homocisteína en 5,883 mujeres, con 14,492 gestaciones, reportando un incremento del riesgo para pre-eclampsia, nacidos muertos, labor temprana y abrupto de placenta (39). Los trastornos de la fibrinólisis, se asocian a abortos tempranos y los defectos trombofílicos (V Leiden, PC, PS y AT-III) predisponen más a pérdidas fetales tardías. Si bien es cierto que los anticuerpos antifosfolípido causan mayor número de abortos en el segundo trimestre, pero también lo hacen en el primero. Podemos entonces decir que las complicaciones vasculares, asociadas con trombofilia, pueden en forma general, todas ellas producir abortos, muerte fetal intrauterina y pre-eclampsia. Y dentro de ellos la AT-III, Resistencia a la a la APC, Factor V Leiden, Síndrome antifosfolípido y defectos combinados, son los que producen más abortos y muerte intrauterinas, agregándose además pre-eclampsia.

Cerca del 65% de anomalías vasculares gestacionales pueden ser asignadas a trombofilias genéticas (39). Lo que implica la investigación, de las mujeres con anomalías vasculares gestacionales. Esta alta prevalencia de trombofilias genéticas, la cual es similar a la hallada en mujeres embarazadas relacionadas con tromboembolismo (40) sugiere que las drogas antitrombóticas pueden tener también un potencial terapéutico benéfico en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales.

Régimen Terapéutico

La terapia antitrombóticas es empleada durante el embarazo como tratamiento y profilaxis del TV. Desde que esta terapia, tiene la posibilidad de evitar complicaciones en la madre y el feto, por eso la seguridad del tratamiento es sumamente importante. La terapia implica el uso de la HBPM, HNF, Aspirina y derivados cumarínicos. Pero hay que tener en cuenta las dos principales complicaciones de la terapia anticoagulante materna, la teratogenicidad y el sangrado.

La heparina no cruza la barrera placentaria y no tiene potencias para causar teratogenicidad o sangrado, en el caso de la HBPM. Los derivados cumarínicos, pueden causar embriopatías, consistentes en hipoplasia nasal, después de la exposición a los anticoagulantes orales, durante el primer trimestre del embarazo. En adición, anomalías del sistema nervioso central también pueden ocurrir siguiendo a la exposición a estas drogas durante cualquier trimestre. Es posible que la anticoagulación oral sea segura durante las seis semanas de gestación, pero hay un riesgo de embriopatía si los derivados cumarínicos son ingeridos entre 6 y 12 semanas de gestación. Sumando a los efectos del feto, particularmente en el momento del parto, la acción anticoagulante y el trauma pueden llevar al sangrado. El mayor grado de sangrado, en pacientes embarazadas tratadas con heparina ha sido reportado como del 2%, lo cual es concordante con lo reportado con el grado de sangrado asociado con terapia de heparina en mujeres no gestantes (41).

Dosis ajustadas de heparina subcutánea pueden causar un persistente efecto anticoagulante al momento del parto, lo cual puede complicar su uso durante la labor del parto. El efecto anticoagulante persiste arriba de las 24 horas después de la última inyección de la dosis ajustada de la heparina subcutánea. Aunque el mecanismo de este efecto prolongado es incierto, para evitar este efecto anticoagulante, es discontinuar la heparina 24 horas previas a la inducción electiva de la labor del parto (42).

Recientemente, dos estudios randomizados han mostrado que la heparina más dosis bajas de aspirina tienen mejores resultados que las que reciben solamente dosis bajas de aspirina, en mujeres con síndrome antifosfolipídico que han experimentado pérdidas repetidas en forma recurrente. En un estudio desarrollado por Kutteh y col (43), las mujeres que solo recibieron aspirina tuvieron 11/25 infantes viables 44%, comparado con mujeres que recibieron aspirina más heparina subcutánea tuvieron 20/25 infantes viables 80%. En otro estudio de Rai y col (44), el grado de nacidos vivos en mujeres tratada con aspirina y heparina fue de 32/45 71%, comparado con solo 19/45 42% en mujeres tratadas solo con aspirina.

El rol de la HBPM muestra potenciales ventajas sobre la HNF. La HBPM tiene una respuesta anticoagulante más predecible, por una menor unión a las proteínas del plasma, a las proteínas activadas liberadas por las plaquetas y las células endoteliales. Lo que le da una mayor biodisponibilidad a dosis bajas por su menor unión al endotelio. Un mecanismo de depuración dosis independiente, por una menor unión a los macrófagos, al igual que un mayor tiempo de vida media por la misma razón. Además clínicamente, una menor tendencia al sangrado, una mayor vida media, que le da oportunidad para que solo una inyección diaria sea necesaria. Induce menos trombocitopenia y pueden tener mejor riesgo para no inducir osteoporosis.

La trombocitopenia inducida por heparina es un síndrome mediado por un anticuerpo, que paradójicamente es asociado a trombosis (45). La mayoría de los pacientes con este síndrome producen anticuerpos IgG, contra complejos del Factor IV plaquetario y heparina. La trombocitopenia, generalmente aparece a la semana de haberse iniciado la terapia con heparina.

La terapia antitrombótica durante el embarazo, es usada para el tratamiento y profilaxis del TEV, desde que estas terapias tienen la posibilidad de crear complicaciones en la madre y el feto, la seguridad es sumamente importante y estudios en vivo e in vitro han mostrado que la HBPM no cruza la barrera placentaria, limitando la preocupación de su empleo durante el embarazo.

Recientes informes preliminares sugieren que la HBPM, con aspirina o sin aspirina, tienen un rol benéfico en las mujeres con trombofilia y anomalías gestacionales vasculares incluyendo preeclampsia y retardo del crecimiento fetal (46). La administración de la Enoxiparina en dosis de 20mg/día, administrado en mujeres con RPL y trastornos de la actividad fibrinolítica, dio como resultado la normalización de la actividad fibrinolítica, logrando la concepción en 16/20 (80%) y nacidos vivos 13/16 (87%) (47). En conclusión tanto para la deficiencia a AT-III, Proteína C y S, Factor de Leiden, Síndrome antifosfolipídico y defectos combinados tratados con HBPM, producen buenos resultados.

Bibliografía

1. Quezada N, Kanashiro R. Determinación del contenido de fibrinógeno plasmático en gestantes, durante de labor de parto y puerperio. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1971; 54(1):51-57.
2. Gilabert J, Aznar J, Galbis M, M0nlerón J. Alteraciones de la hemostasia en obstetricia. *Clínica Ginecológica* 11/3 ed Salvat. 1988.
3. Salafia CM, Minior VK, Pezzulo JC, Popek EJ, Rosenniratz TS, Wintileos AM. Intrauterine growth restrictions in infants of less than thirty two weeks gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet* 1995; 173: 1049-1057.
4. Cool CL, Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet gynecol*. 1995; 7: 387-366.
5. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: Epidemiologic factors, definitions and incidence. *Clin Obstet Gynecol*. 1994; 37: 625-634.
6. Beressi AH, Tefferi A, Silvertein NN, et al. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 1217-1222.
7. Gilabert J, Fernández JA, España F et al. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclampsia and in users of oral contraceptives. *Thromb Res*. 1988; 49: 319-329.
8. Gilabert J, España F, Estelles A, Aznar J. Protein C and protein S in obstetrics. En: *Protein C pathway* Springer-Verlag. 1991: 126-135.
9. España F, Gilabert J, Aznar J, et al. Complexes of activated protein C with alpha-1-antrypsin in normal pregnancy and in severe preeclampsia. *Amer J Obstet Gynecol*. 1991; 164: 1310-1317.
10. Andrés G, Estellés A, Gilabert J, et al. Activadores fibrinolíticos e inhibidores de los activadores fibrinolíticos e inhibidores de los activadores del Plasminógeno durante la gestación normal. Correlación entre los diversos parámetros fibrinolíticos. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 1989; 3/4: 48-53.
11. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al. Characteristics of the human immunodeficiency virus and chlorpromazine induced antiphospholipid antibodies: effect of beta 2 glycoprotein I on binding to phospholipid. *J Rheumatol*. 1994; 21:94-99.
12. Gharavi AE, Pierangeli SS. Origin of antiphospholipidic antibodies: induction of aPL by viral peptides. *Lupus* 1998; 7: 852-854.

-
13. Locksin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Journal of International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 1,999.
 14. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic Lupus Erythematosus: A cross-sectional study. *Thromb Haemost*. 1991; 66: 520-524.
 15. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med*. 1999; 119:104-109.
 16. Houvert-de Jong MH, Terjtelen A, Eskes TK, et al. The natural course of habitual abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989;33:221-228.
 17. Conard J, Horellon MH, Van Dreden et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in A-III. Protein C or Protein S. *Thromb Haemost*. 1999; 63:319-320.
 18. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and still birth in antithrombin. Protein C and Protein S deficient women. *Thromb Haemost*. 1996; 75:387-388.
 19. Haverkate F, Samama M. Familial disfibrinogenemia and thrombophilia. Report on Study of the SSC, subcommittee on fibrinogen. *Thromb Haemost*. 1995; 73:151-161.
 20. Gris JC, Schved JF, Neven S, et al. Impaired fibrinolytic capacity and early recurrent spontaneous abortion. *BMJ*:1990; 30:150
 21. Gris JC, Neven S, Mares P, et al. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortions of unknown etiology. *J Lab Clin Med*. 1993; 122: 606-615.
 22. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback R. Resistance to activated protein C as basic for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 210-213.
 23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A Common genetic variations in the 3-untranslated region of the prothrombin is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
 24. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Korbret N, et al. A single genetic origin for the common prothrombin G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood*. 1998; 92: 1119-1124.
 25. Rai R, Regan L, Hadley E, et al. Second trimester pregnancy loss in associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol*. 1996; 92: 489-490.
 26. Yunis JS, Brenner B, Ohel G, et al. Factor Leiden mutation in associated with first as well as second trimester recurrent fetal loss. *Fertil Steril*. 1998; 70(suppl 3) S-55.
 27. Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Brit J Haematol* 1997;97: 51-54.
 28. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and the puerperium. *New Engl Med*. 2000; 342: 374-380.
 29. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, et al. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 1997; 34: 217-223.
 30. Pickering W, Holmes Z, Reagan L, Cohen H.. Normal prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in women with recurrent miscarriage. *Brit J Haematol* 1998; 102(1): 250.
 31. Brenner B, Sarig G, Rahimini-Levene N, et al. Thrombophilic polymorphism in women with fetal loss. *Blood*. 1998; 92(suppl 1) 558^a.

-
32. Kornberg A, Razieli A, Rahimini-Levene N, et al. Hypercoagulability and recurrent abortions. *Blood*. 1998; 92(suppl 1): 121 b.
 33. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, et al. Methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr*. 1998; 128: 1336-1341.
 34. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocysteinuria and factor V Leiden. Effect on thrombosis. *New Engl J Med*. 1996; 334: 763-768.
 35. Brenner B, Vulfson M, Lanir N. Coexistence of familial antiphospholipidic syndrome and factor V Leiden-impact on thrombotic diathesis. *Brit J Haematol*. 1996; 94: 166-167.
 36. Patrassi GM, Sartori MT, Ruffati A, Viero M, Di Leonardo L, et al. Fibrinolytic patterns in recurrent spontaneous abortions: No relationship between hypofibrinolysis and antiphospholipid antibodies. *Am J Haematol*. 1994; 44: 266-272.
 37. Griks JKC, Ripart-Neven S, Maugard C, Tailland MI, et al. Prospective evaluations of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The nimes obstetricians and haematologist (NOHA) study. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1096-1103.
 38. Goddijn-Wessel TA, Wouuters MG, van der Molen EF, et al. Hyperosmotic cystinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 1996; 66: 23-29.
 39. Vollset SE, Bjorke-Monsen AL, Irgens LM. Plasma total homocysteine study. *Proceeding of the 2nd International Symposium on Homocysteine*. Netherlands J Med. 1998; 52: 854.
 40. Brenner B, Sarig C, Weiner Z, et al. Thrombophilic polymorphisms in women with fetal loss. *Blood*. 1998; 92(suppl 1): 558^a.
 41. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1982; 306: 184-194.
 42. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards F. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: A need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 1991; 65: 248-250.
 43. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 1584-1589.
 44. Rai R, Cohen H, Dave M, Egan L. Randomised controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *Brit Med J*. 1997; 314: 253-257.
 45. Warkentin TE. Clinical picture of heparin induced thrombocytopenia. In Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker, 200:43-80.
 46. Eldor A, Kupfermine MJ, Steiman N, et al. High incidence of thrombophilia in women with obstetric complications and beneficial effects of LMW heparin and aspirin in subsequent pregnancies. *Blood*. 1998; 92(Suppl 1) 556^a.
 47. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, et al. Use of low-molecular weight heparin (Enoxiparin) or of a phenformin-like substance (Moroxydine) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost*. 1995; 73:362-367.

Título XXVI. Hemoterapia

Historia de la transfusión Sanguínea

Existen evidencias, desde los tiempos primitivos de la importancia de la sangre en el tratamiento de las enfermedades, pero la medicina de aquella época se desarrollaba con un concepto mágico religioso.

Hipócrates fue el primero en afirmar que las enfermedades eran causadas por elementos naturales y que no tenían un origen divino, sino que sus causas se encuentran en el ámbito de la naturaleza, como por ejemplo; el clima, el aire, la dieta, el sitio geográfico y mencionando a la sangre por primera vez como motivo de enfermedad.

En la medicina romana, la ingesta de sangre por vía oral se consideraba como un remedio para poder controlar algunas enfermedades y en la edad media la sangría fue considerada como una práctica para sanar.

El primer intento de transfusión sanguínea, si se le puede llamar así, ocurrió en 1492 el Papa Inocencio VIII enfermó, y le administraron sangre de tres niños por la boca, al final tanto el Papa como los niños murieron.

En el invierno de 1667 llevaron a un lunático agresivo, llamado Antoine Mauroy, ante Jean-Baaptiste Denis, insigne médico del Rey Luis XIV. El facultativo disponía del remedio ideal para la locura, una transfusión de sangre de ternero, con lo que esperaba calmar al paciente, pero a Mauroy aunque mejoró al realizarse una segunda transfusión la demencia no tardó en recrudescer y murió poco después.

Harvey en 1628, publica su estudio, sobre la circulación de la sangre señalando el fin del concepto estático que prevalecía de la misma y así se abre el primer camino para la transfusión sanguínea.

En el siglo XIX resurgió la transfusión sanguínea, defendida por el obstetra inglés James Blundell, quien resucitó el interés. por dicho método al mejorar las técnicas y utilizar el instrumental más avanzado de su época.

Pero fue Karl Landsteiner, al que se le considera el iniciador científico, de la transfusión sanguínea, al descubrir los grupos sanguíneos ABO en 1900, llevando a la práctica la transfusión sanguínea, con la identificación serológica de los grupos sanguíneos. Dos años más tarde dos discípulos suyos, Alfredo de Castello y Adriano Sturli descubren el cuarto grupo llamado AB, sin poder aglutinante.

En 1908, Epstein y Ottenberg, sugieren que los grupos sanguíneos son hereditarios y en 1910 Dungern y Hirsfeld descubren, que la herencia de estos grupos sanguíneos, siguen las leyes de Mendel y años más tarde se fueron descubriendo otros grupos sanguíneos, por lo que fue necesario considerarlos en sistemas.

En 1939, la Fundación Rockefeller estableció una pequeña unidad para la investigación de serología humana, en la que trabajó Ronald Aymer Fisher. Las contribuciones de Fisher, ayudaron a dar forma al mundo de la estadística, posteriormente en 1940, junto con Alexander Salomón Weiner, descubre otro antígeno en los hematíes al que bautiza como factor Rh, por haberse hallado en el suero de conejos inmunizados con sangre procedente de un mono de la India, el Macacos Rhesus.

Después del sistema ABO, el sistema Rh es el más importante en los humanos, con especificidad del anticuerpo obtenida en conejos con células de mono Rhesus, aunque más tarde los investigadores prueban que el anticuerpo de conejo actualmente tiene especificidad para el antígeno ahora llamado LW (Landsteiner-Weiner).

Todos estos hallazgos dieron inicio a la hemoterapia, rama de la medicina que se encarga de la transfusión sanguínea o sus hemoderivados, la que es considerada como un factor terapéutico indispensable en la atención de la salud ya que usada correctamente puede salvar vidas sin embargo, como en cualquier otra intervención terapéutica, puede resultar en reacciones adversas agudas o crónicas y pueden transmitir enfermedades infecciosas a través de su administración.

Pero estos riesgos pueden ser evitados a través de un adecuado abastecimiento de sangre y de sus hemocomponentes de donantes altruistas habituales (los que donan cada cierto tiempo), y con el empleo de la metodología adecuada para la investigación de la sangre, con el fin de demostrar la ausencia de contaminación por elementos capaces de transmitir enfermedades a través de la transfusión y con el adecuado empleo de la sangre cuando esta es necesaria.

Para llegar a la aplicación terapéutica de la sangre hay una serie de procedimientos, que tienen que ser ejecutados, en las mejores condiciones, para ofrecer una sangre en condiciones adecuadas para el paciente.

Dentro de estos procedimientos se incluyen desde el donante que sometido a una entrevista personal por un médico, con el fin de establecer el estado de salud donante y ausencia de prácticas de riesgo, luego controlar el peso y el nivel de hemoglobina, para constatar si el donante se encuentra anémico o presenta bajo peso, recordando que el volumen de sangre está en relación con el peso del donante. Luego la determinación del grupo sanguíneo y si toda esta evaluación es correcta, se continúa con la extracción de la unidad de sangre y de una muestra para realizar el denominado tamizaje, que incluye la determinación de agentes infecciosos transmisibles por la transfusión, que podrían estar presentes en el suero, después del tamizaje, comprobada la ausencia de agentes infecciosos la sangre será separada en sus componentes: glóbulos rojos, plasma, plaquetas y si fuera necesario crioprecipitados. Y los componentes estarán listos para la transfusión, previa prueba de compatibilidad con la sangre del receptor.

Sistemas de los grupos sanguíneos

Cada individuo posee diferentes antígenos eritrocitarios, y por ser numerosos los grupos sanguíneos se les clasifica en sistemas. En el año de 1965, se conocían 14 sistemas de grupos sanguíneos, en la actualidad la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT) reconoce 30 sistemas de grupos sanguíneos, determinados por el test de DNA para predecir el fenotipo del grupo y mejorar la transfusión sanguínea en medicina de estos 30 sistemas, 29 han sido clonados y secuenciados (1) (2) tabla n^a1.

De todos estos sistemas, los comúnmente usados en la práctica clínica son ABO y Rh, siguiendo el MNSs, Lewis, P Kell Kidd y Duffy y cada uno poseen antígenos específicos, por ejemplo el sistema P comprende dos subtipos el P1 y Pk.

Sistemas de antígenos de grupos sanguíneos

Grupos de antígenos de polisacáridos

Hh
ABO
Lewis
li
P

Grupos de antígenos de proteínas

Rh
MNS
Kell
Lutheran
Kidd
Duffy
Gerbich
Cromer
Diego
Cartwright
Xg
Scianna
Dombrock
LW
Colton
Chido/Rodgers
XK
Knops/McCoy
Indian

Tabla n°1

Los grupos Sanguíneos

Los grupos sanguíneos son determinados por su estructura antigénica en la superficie celular de los eritrocitos, y son definidos por sus reacciones con anticuerpos específicos, los carbohidratos unidos a las proteínas o lípidos, en conexiones específicas, definen los antígenos en los sistemas ABO, H y P Lewis, Ii, P.

Los antígenos del sistema Lewis y Chido-Rodgers son absorbidos del plasma, los antígenos de los sistemas restantes están localizados en la membrana celular, integrados a las proteínas o glicoproteínas, los genes que marcan estos 29 sistemas son perfectamente identificados, solo en el sistema Sciana el gen permanece desconocido. Dentro de los antígenos eritrocitarios, los comúnmente encontrados se les denomina "públicos", presentes en la mayoría de individuos y hay otros que son de frecuencia reducida o extremadamente raros, a los que se les denomina "privados".

El Sistema ABO

Este sistema clínicamente es el más importante, fue el primero en ser descrito en 1901 por Karl Landsteiner al estudiar el suero, de la sangre de sus colaboradores con los glóbulos rojos de otros pudo constatar que en algunos casos se producían aglutinación visible y en otros casos se mantenían homogéneos, sin aglutinar. Landsteiner fue capaz de distribuir a las personas en tres grupos diferentes A, B, O y el cuarto grupo AB fue descubierto en 1902, por dos de sus colaboradores: De Castello y Sturli.

Su contribución fue fundamental, abriendo el estudio de los grupos sanguíneos, siendo considerado el hallazgo más importante en la clínica transfusional, con los siguientes fenotipos: A, B, AB y O, localizados en el brazo corto del cromosoma 9q34.1-q34.2.

La principal importancia en este sistema reside en el hecho, que es el único en que los anticuerpos están siempre presentes cuando no se encuentra el antígeno correspondiente en los glóbulos rojos, lo cual es importante desde el punto de vista transfusional, ya que estos anticuerpos pueden producir la destrucción, dentro de la circulación, de los glóbulos rojos transfundidos, si estos son incompatibles con el receptor producen la destrucción de los eritrocitos o hemólisis, la que puede tener consecuencias fatales.

La especificidad antigénica, de este sistema, reside en estructuras de polisacáridos, las cuales son el producto de varias glicosiltransferasas, que actúan secuencialmente en un substrato (3). Los azúcares que definen al antígeno A y B son el resultado de enzimas que actúan como transferasas específicas, capaces de transformar una sustancia presente en los eritrocitos, que es un precursor de cadena de carbohidrato, acoplado sobre ella un azúcar determinado, lo que le confiere antigenicidad específica. Esta sustancia es producida por el gen de otro cromosoma el 19q13.

Los aglutinógenos de este sistema son dos A y B, y se encuentran presentes no solamente en la superficie de los glóbulos rojos, sino que también en casi todas las células del organismo, con excepción de las células nerviosas, el tejido adiposo y el tejido conectivo de los músculos.

Antígenos con la misma especificidad A y B se encuentran también en los fluidos y secreciones del organismo en alrededor del 80% de las personas, siendo estos antígenos de las secreciones hidrosolubles. Los anticuerpos o aglutininas de este sistema son dos, anti- α o alfa y anti- β o beta.

Las personas que tienen el antígeno A, en sus glóbulos rojos y que presentan anticuerpo anti-B en su suero, pertenecen al grupo A; las personas que tienen antígeno B en sus glóbulos rojos y las aglutininas son anti-A, pertenecen al grupo B. Las personas que poseen ambos antígenos A y B, no presentando aglutininas en su suero pertenecen al grupo AB. Y las personas que no tienen ningún antígeno en sus glóbulos pero que presentan ambas aglutininas en el suero pertenecen al grupo O.

La especificidad de los antígenos A y B reside en una azúcar terminal de la molécula del glicolípido o glicoproteína precursora. Para el antígeno A le corresponde la azúcar terminal, la N acetil galactosamina y para el antígeno B una galactosa.

Los antígenos son muy estables por su naturaleza química, característica que le permite incluso la identificación de tejidos provenientes de momias. No solamente la especie humana posee estos antígenos sino que ellos se encuentran ampliamente distribuidos en el reino animal y en el vegetal.

Tanto el antígeno A y el B presentan variedades más débiles o sub grupos que dan diferentes tipo de aglutinación, y estas diferencias son tanto cualitativas como cuantitativas, estos subgrupos son determinados genéticamente.

Virtualmente todas las personas tienen en sus glóbulos rojos un antígeno denominado H o sustancia H, la producción de la misma requiere de un gen denominado H. Cerca del 80% de los individuos, son secretores H y h y secretan antígeno H también en la saliva, jugo gástrico y otras secreciones.

El antígeno H es el carbohidrato producido por acción de la enzima alfa-2-1 fucosiltransferasa, codificado en el locus de cromosoma 19. Se encuentra en todos los eritrocitos humanos, excepto en aquellos individuos poseedores de un raro grupo "O", denominado (Bombay).

Ahora es conocido que el antígeno H es un precursor en la síntesis de los antígenos A y B. La conversión del antígeno H, ha antígeno A o B requiere la presencia del gen A o B, el alelo inactivo es el gen O. Esta antigenicidad específica reside en los carbohidratos.

Herencia del sistema ABO

El locus del gen ABO ha sido localizado en el cromosoma 9q34 (4). El mecanismo de la herencia del sistema ABO fue determinada por Berstein en 1924, que demuestra que los grupos sanguíneos se heredan de acuerdo a las leyes de Mendel, por medio de tres genes alelos A, B, O. Los genes A y B son dominantes y el gen O es un gen amorfo, silencioso. Los genes que codifican para este sistema se ubican en el brazo largo del cromosoma 9. La herencia, en el sistema ABO mencionado anteriormente, sigue las leyes de Mendel. Figura n° 2 y 3. La importancia de establecer la compatibilidad se debe a las características de sus anticuerpos naturales, que son capaces de activar el complemento y producir lisis intravascular, cuando los eritrocitos no son compatibles, pudiendo llegar inclusive a reacciones muy graves, por taponamiento renal.

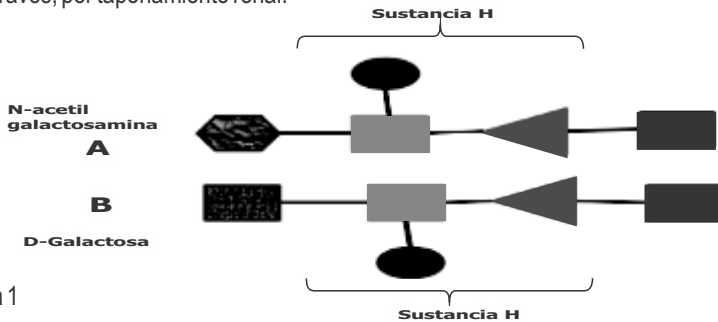
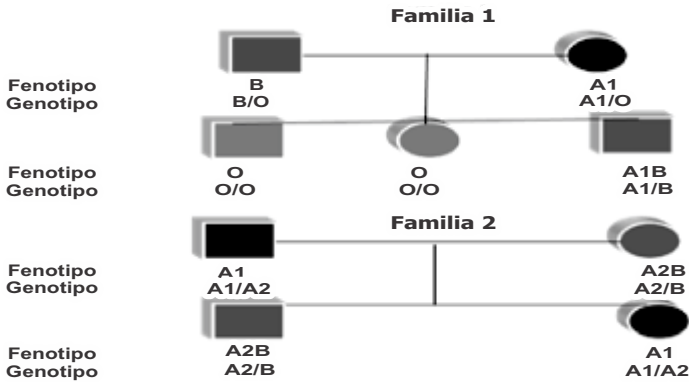


Figura 1

En la trasmisión del gen ABO intervienen tres genes alelo mórficos independientes, que corresponden al A, B y O, los que están situados en el mismo locus del cromosoma 9. Los genes A y B son codominantes produciendo dos transferasas (A y B), las que actúan como transferasas específicas, las cuales son capaces de transformar la sustancia denominada H, fijando sobre los eritrocitos un azúcar determinado que le dará la especificidad antigénica característica, originando los grupos A, B o AB, por eso los individuos del grupo O poseen grandes cantidades de la sustancia H, porque no poseen las transferasas (5) depositando glicolípido en la superficie de la célula y mucopolisacáridos en las secreciones. Los azúcares comúnmente involucrados son D-galactosa, N-acetil-D-galactosamina, N-acetil-D-galactosamina D galactosa.

Los antígenos ABO no están solo en la membrana de los eritrocitos, sino que también pueden ser encontrados en una variedad de células: linfocitos, plaquetas, endotelio capilar y arterial, en las células sinusoidales de bazo, médula ósea. La mucosa gástrica u otros fluidos; saliva, orina y leche (6). En relación con la sustancia H y el sistema ABO, los genes HH y Hh, son los que poseen la sustancia H, los genes AA o AO tienen antígeno A y H, los genes BB o BO tienen antígeno B y H, los genes AB tienen antígeno A, B y H, los genes OO tienen antígeno H, en cambio, los genes hh no poseen sustancia precursora, los genes AA, AO, BB, A y OO, tienen antígenos H.



En los grupos sanguíneos A y B, se encuentran variantes raras, porque las células reaccionan anormalmente con los antisueros. En el grupo A existen las siguientes variables: A1, A2, en el caso de A3, solo una porción de las células aglutinan por anti-A. En el caso de Am, no son aglutinados por anti-A, pero son absorbidos por anticuerpo anti-A y Ax, no reacciona con anti-A, pero reacciona con anti-A, en presencia de anti-B. El "débil B" no da reacción con el anti-B, pero la sustancia B es secretada por la saliva.

Cómo se ha mencionado, existe una gran variación en la frecuencia de los grupos sanguíneos, en relación con los diferentes grupos étnicos. Entre los alelos A y B son de con dominancia. Por tanto es imposible para el progenitor AB tener hijos con tipo O.

Los genes que determinan a los grupos sanguíneos, usualmente transmiten genes codominantes, es decir se expresan en los individuos homocigotos como en los heterocigotos, pero existen genes a los cuales se les denomina amorfos, porque no generan productos que puedan identificarse como antígenos, como es el caso del gen O, del sistema ABO y el sistema Rh. Se denomina fenotipo al conjunto de caracteres que se expresa en individuo determinado y el genotipo a la suma de caracteres heredados.

Herencia de los grupos sanguíneos Sistema ABO

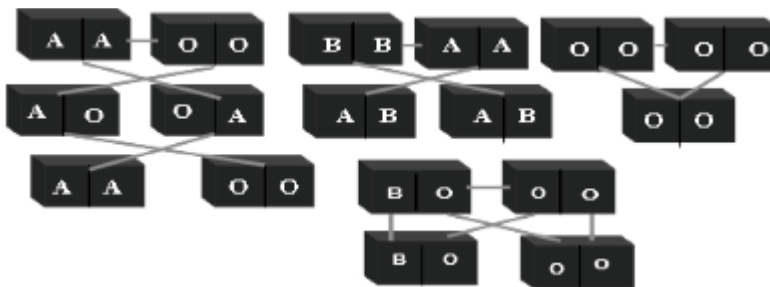


Figura n° 3

Características del Sistema ABO

Las personas con sangre tipo A tienen glóbulos rojos que expresan antígenos de tipo A en su superficie y anticuerpos contra los antígenos B en el suero.

Las personas con sangre de tipo B tienen la combinación opuesta, es decir sus glóbulos rojos poseen en su superficie: antígenos de tipo B y anticuerpos contra los antígenos A en su suero.

Los individuos con sangre tipo O no expresan ninguno de los dos antígenos (A o B) en la superficie de sus glóbulos rojos, pero tienen anticuerpos contra A y B en su suero.

Los portadores del grupo AB no tienen anticuerpos, en la superficie de los globulos rojos, tienen antígenos A y B





	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Grupo AB</i>	<i>Grupo O</i>
Hematies				
Anticuerpos(suero)	<i>Anti B</i>	<i>Anti A</i>	<i>Ninguno</i>	<i>Anti A y B</i>
Antígeno(hematies)	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A y B</i>	<i>Ninguno</i>

Figura n°4

Variantes de grupos A

Grupo	Antígeno	Anti-A	Anti-A1
A1	AA1	+	+
A2	A	+	-

Tabla n° 2

Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO

Como se ha mencionado, existe una gran variación en la frecuencia de los grupos sanguíneos, en relación con los diferentes grupos étnico, según: se puede apreciar en las siguientes tablas (7) (8)

Sistema ABO, frecuencia fenotípica en 2462 donadores de sangre caucasoides y negroides-Hemocentro de Sao Paulo.

Grupo	Caucasoides	Mulatos	Negros	Total
O	46.52%	53.20%	47.94%	49.23%
A	39.45%	29.63%	31.96%	33.71%
B	11.61%	13.78%	16.60%	13,39%
AB	2.52%	3.39%	3.50%	3.13%

Sistema ABO, frecuencia fenotípica pobladores indígenas sierra y selva

Grupos	Casos	A1	A2	B	A1B	A2B	O
Quechuas Junin	800	11.25%	2.75%	4.00%	0.38%	1.20%	81.50%
Quechuas Ayacucho	60	16.42%	0.00%	1.49%	0.00%	0.00	82.09
Aymarás	110	2.70%	0.00%	1.80%	0.00%	0.00%	95.45%
Shipibos	115	0.00%	0.00%	1.87%	0.00%	0.00%	99.13 %
Campas	100	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100%

Tomado de Reynafarge C (8)

Encuesta realizada del sistema ABO en el año 2010

Grupos	O+	O-	B+	B-	A+	A-	AB+	AB-
Lima	17,105	356	1,273	18	3,024	269	130	11
San Martín	902	9	43	2	111	0	15	0
Total	18,007	365	1,316	20	3,135	269	145	11

En la encuesta, se puede observar que el mayor porcentaje del sistema ABO corresponde al grupo O con el 78.60%, grupo B con 5.82%, grupo A con 14.83% y grupo AB con 0.67%.

En lo que se refiere al sistema rh para el grupo O su frecuencia es de 1.59%, el grupo B- 0.08%, el grupo A 1.17%, el grupo AB- 0,047%, haciendo un total de rh negativos del grupo estudiado de 2.88%.

Este resultado indica la heterogeneidad de nuestra población, con una mayor influencia del grupo O.

Compatibilidad del sistema ABO

Los donantes de sangre y los receptores deben tener grupos compatibles. El grupo O es compatible con todos, por lo que se dice que su poseedor es un “donante universal”, pero hay que tener en cuenta la cantidad de aglutininas que posee. El receptor AB+ podrá recibir sangre, de cualquier grupo y se dice que es “receptor universal”.

Se debe mencionar que la sangre del donante se separa en distintos hemocomponentes y allí se determinará la compatibilidad con el correspondiente grupo sanguíneo. En estos tiempos ya casi no se realizan transfusiones de sangre total, si así fuera no deberíamos utilizar la denominación de “donante o receptor universal” ya que debemos tener en cuenta que la sangre total está compuesta por hematíes con sus antígenos correspondientes y el plasma es portador de los anticuerpos. De ese modo, si se transfunde a una persona de grupo A la sangre de un supuesto dador universal del grupo O, estarían ingresando anticuerpos anti-A y anti-B (del plasma del donante O) se provocaría una incompatibilidad ABO, cuando las aglutininas del donante están elevadas, en cambio si solo administramos la fracción de glóbulos rojos esta posibilidad disminuye considerablemente, por eso es preferible usar el mismo grupo para la transfusión y solo en casos de emergencia usar el grupo O. Figura nº 8.

Sistema Rh

En 1939, Levine y Stetson describieron otro anticuerpo en el suero de una madre, de feto nacido muerto y notaron que este anticuerpo encontrado reaccionaba frente a los eritrocitos del esposo y en cerca del 80% de donantes ABO compatibles.

Independientemente Landsteiner y Wiener reportaron en 1940, que el antisuero preparado en conejos, contra sangre de monos Rhesus, reaccionaba con los hematíes del 85% de caucasianos, este antígeno fue denominado Rh (Rhesus), los eritrocitos que no reaccionaron con el antisuero, fueron denominados Rh negativos y a los que reaccionaban con el antisuero se les denominó Rh positivos.

Compatibilidad del sistema ABO y Rh

Si recipiente es	Antígeno	Anti-suero	Compatible
A	A	Anti-B	A y O
B	B	Anti-A	B y O
O	O	Anti-A y B	O
AB	AB	Ninguno	AB, A, B y O
Rh +	D	No	Rh + o Rh-
Rh -	O	No	Rh-

Tabla n°3

.Sin embargo, es ahora conocido que el antígeno LW es el verdadero "antígeno Rhesus" y el locus del LW ha sido localizado en el cromosoma 19p13-cen y es independiente del Rh en el cromosoma 1.

Su frecuencia genética varía con la raza, la caucasiana posee alto porcentaje de rh negativos que varía entre 15% a 30%.

El sistema está compuesto de 6 antígenos: D, C, E, d, c y e, los que dan origen a varios genotipos (9). Tabla n°4. La importancia radica en la gran capacidad inmunogénica, destacando el antígeno D. Este sistema le sigue en importancia al sistema ABO.

A diferencia del sistema ABO, el Rh está presente solo en los glóbulos rojos de los primates

CDE	Rh positivo
CDe	Rh positivo
cde	rh negativo
cDE	Rh positivo
cDe	Rh positivo
CDe	Rh positivo
cdE	rh negativo
cde	rh negativo
cde	rh negativo

Tabla n°4

Sin embargo, algunos individuos no tienen los antígenos Rh, denominándoles Rh nulos y pueden estar asociados con anemia hemolítica.

Los antígenos de este sistema se transmiten con carácter autosómico codominante, mediante tres pares de genes situados en el cromosoma 1, cada uno de ellos presenta dos formas alélicas, D y d, C y c, E y e.

El antígeno D es el más inmunógeno de todos los antígenos de este sistema, prácticamente es el que decide el Rh positivo, le siguen en capacidad inmunógena el E y el C.

El sistema Rh, sus anticuerpos, la mayoría de ellos son inmunes y se producen como consecuencia de transfusiones de sangre incompatibles del sistema Rh, o durante el parto por el pasaje de sangre del feto a la madre, sensibilizándola para un próximo embarazo, generalmente son anticuerpo de tipo IgG que no suelen activar el complemento y por lo tanto no producen hemólisis intravascular.

Antígenos leucocitarios y plaquetarios

Los antígenos leucocitarios son antígenos de histocompatibilidad HLA y corresponden a glicoproteínas polimórficas de la superficie celular, que presentan fragmentos péptidos a los receptores de células T.

Los antígenos HLA son encodados por múltiples genes localizados en la región 4-Mb del DNA, en el cromosoma 6, que comprende al complejo de histocompatibilidad, jugando este un rol central en la regulación de la respuesta inmune. El complejo de histocompatibilidad mayor: HLA-A, HLA-B y HLA-C, denominados antígenos de clase I, son expresados, esencialmente en todos los tejidos del cuerpo y presentan pequeños fragmentos péptidos a las células T, CD8. Estos antígenos están constituidos por una cadena proteica polimórfica unida a otra cadena no polimórfica, que es la B2-microglobulina.

El HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, son denominados de clase II. Los antígenos HLA de clase II presentan fragmentos de antígenos péptidos a la células T CD4 y están limitados en su expresión, primariamente a las células B, monocitos y macrófagos. Los antígenos HLA son las principales barreras para el trasplante de órganos, el grado de similitud entre donante y recipiente determina el riesgo de rechazo y en el caso de trasplante de stem-cell, el riesgo de injerto contra el huésped, éstos antígenos están constituido por dos cadenas peptídicas, alfa y beta.

La herencia de los genes HLA se expresan en forma codominante, cada individuo posee el alelo procedente uno dado por el padre y otro de la madre. El conjunto de alelos HLA heredados se denomina haplotipo, cada hijo hereda uno de los haplotipos materno y paterno, en consecuencia, para una pareja de progenitores, son posibles cuatro combinaciones de haplotipos, por eso la probabilidad, que un individuo tenga un hermano HLA idéntico es de $1 - (3/4)^n$, donde n representa el número de hermanos.

En adición, al antígeno HLA las plaquetas, también expresan glicoproteínas que pueden ser reconocidas por autoanticuerpos o por anticuerpos fabricados, por el recipiente de la transfusión de plaquetas, debido a los aloantígenos plaquetarios, que reflejan el polimorfismo, en los genes que encodan la mayor glicoproteína plaquetaria.

La respuesta inmune a los aloantígenos plaquetarios están involucrados en la patogenesis de varios síndromes clínicos, incluyendo la trombocitopenia alloinmune neonatal, púrpura post transfusión y respuesta refractaria a la transfusión plaquetaria.

Los antígenos HLA también están presentes en las plaquetas, expresan antígenos reconocidos como autoanticuerpos fabricados por el recipiente, después de una transfusión plaquetaria. En adición, las plaquetas también poseen, antígenos específicos plaquetarios, que no son relacionados con los eritrocitos o leucocitos, los antígenos plaquetarios pueden ser marcados por autoanticuerpos, resultando en trombocitopenia inmune. El antígeno plaquetario dominante, reconocido en los pacientes con PTI, es la glicoproteína GIIb/IIIa, aunque otras glicoproteínas también pueden marcar autoanticuerpos.

Hemoterapia

La sangre es considerada como un elemento terapéutico, por lo tanto su empleo corresponde a una herramienta, para el tratamiento a disposición del médico, en sus hemocomponentes, como glóbulos rojos, plasma, plaquetas, leucocitos y crioprecipitados.

La transfusión sanguínea es un elemento terapéutico muy importante, dentro del manejo clínico del paciente, y debe ser considerada como parte del tratamiento, en determinadas condiciones de enfermedad que las producen, pero esta indicación para su uso debe ser evaluada correctamente, es decir hacer un manejo clínico adecuado de la transfusión sanguínea, por ejemplo un paciente con anemia por deficiencia de Fe no amerita una transfusión, porque basta con el tratamiento ferroso para lograr una recuperación adecuada.

La transfusión implica cuatro elementos importantes: a) el donante, b) el banco de sangre y c) el receptor, d) hemovigilancia que corresponde a la manera como controlar las reacciones que pudieran ocurrir en el receptor, durante su administración..

Para lograr la garantía de la transfusión con buenos resultados, es necesario que todos estos procesos estén controlados, es decir que las instalaciones, los materiales y los equipos deben ser comprobados antes de su uso y el personal a su cargo debe estar perfectamente capacitado.

Donante

La seguridad de los productos sanguíneos está dada principalmente por la calidad del donante.

Existen cinco tipos de donaciones: 1) autóloga 2) por reposición 3) remunerada 4).voluntaria altruista y reiterativa y 5) donación por aféresis.

1.- La donación autóloga: el donante deposita su sangre para su propia transfusión, usualmente en operaciones programadas.

2.- Donación por reposición, es aquella en relación a las necesidades de un paciente internado en el hospital o clínica necesita sangre como parte de su tratamiento, y los familiares o amigos concurren a donar sangre en forma voluntaria.

3.- Donación remunerada: es aquella donde el donante recibe una contribución económica, por su donación, este tipo de donación es muy peligrosa, por la posibilidad de transmitir enfermedades infecciosas por esta vía.

4.- Donación voluntaria altruista y reiterativa, corresponde a un tipo de donación en el cual el donante entrega su sangre para que sea utilizada, en pacientes que la requiera. El hombre puede donar hasta cuatro veces por año y la mujer tres veces. Este tipo corresponde a la mejor forma de donación y permite un estilo de vida saludable.

5.- Donación por aféresis, es un proceso en la que se emplea un equipo especial para la recolección. Teniendo como ventaja, obtener hemocomponentes de acuerdo a las necesidades del paciente. Además provee de un solo donante especialmente en el caso de necesidad de plaquetas.

Características del donante

El donante se encuentra en la comunidad, es decir en la población y por lo tanto el trabajo de recolección de sangre se debe hacer a través de campañas de educación, sensibilización a los miembros de la comunidad, de acuerdo a la OPS se considera un buen suministro de sangre para el país cuando se logra que el 1% a 2% de la población total de un país done unidades de sangre en forma reiterativa en un 100%, en nuestro país no se alcanza esta meta.

Las características para el donante de sangre deben ser las siguientes:

-
- Tener una actitud positiva hacia la donación de sangre.
 - Considerar que donar sangre es útil y que puede salvar hasta tres vidas.
 - Desear ayudar en el logro de la suficiencia de abastecimiento de sangre para el país.

La Donación

Todas las donaciones siguen varias etapas: a) entrevista personal b) examen de hemoglobina y peso c) proceso analítico (grupo sanguíneo y peso) c) la extracción de la sangre, inmunoserología (tamizaje) y observación de anticuerpos irregulares.

Requerimientos básicos del donante

Edad: los donantes deben tener no menos de 18 años y la edad máxima 65 años siempre y cuando el donante goce de buena salud, en nuestro medio generalmente se acepta hasta 55 años.

Peso: recomendación de la OPS los donantes deben pesar por lo menos 50 kilos, porque el volumen de la sangre está en relación al peso del donante.

Ayuno: no debe pedirse al donante que ayunen, sino que el día de la donación ingieran hasta 475cc de agua.

De acuerdo a estas características y otras los donantes pueden ser diferidos temporalmente o definitivamente.

Donantes diferidos temporalmente:

- Menores de 18 años
- Embarazadas: no deben donar sangre
- Donantes anémicos
- Mujeres en lactancia materna.
- Mujeres con periodo menstrual no deben ser diferidas, siempre y cuando se sientan bien y que cumplan con los requisitos de selección.

Donantes Diferidos definitivamente

Aquellos en los que se encuentera posibilidades de enfermedad de transmisión por transfusión.

Prácticas de riesgo

Piercing: recomendación de la OPS los individuos que se efectuaron perforaciones cosméticas deben ser diferidos por 12 meses.

Tatuajes: recomendación de la OPS los individuos con tatuajes, deben ser diferidos por 12 meses.

Conductas sexuales: las personas involucradas en conducta de riesgo deben ser diferidos. Homosexuales o bisexuales.

Entrevista personal

Se realizará mediante un formulario y con carácter personal y se obtendrán el consentimiento informado, o el donante puede autoexcluirse, pudiendo el donante ser diferido transitoriamente o definitivamente.

Examen de laboratorio

Se tomará una muestra para la determinación de hemoglobina, considerando un nivel aceptable (más de 12.5 g%) en el caso de las mujeres y (13,5 o más) en el caso de los hombres, también se pesará al donante para comprobar que corresponde al peso adecuado (más de 50 kilos). Además hay que determinar el grupo sanguíneo y el rh.

Después de haber realizado estas constataciones, se pasará a diferenciar si los donantes son diferidos temporalmente, entendiéndose que las causales de su separación son transitorias.

Ya en la entrevista personal se habrán excluido definitivamente algunos posibles donantes que refieren enfermedades, o edad, motivo por el cual se les excluye definitivamente.

Habiendo logrado pasar estos dos niveles previos, al posible donante se le extraerá la sangre para la donación, con un etiquetado correcto para evitar errores en el banco de sangre, quedando pendiente el tamizaje para ver si la sangre cumple con la calidad necesaria.

Diferidos temporalmente se consideran aquellos donantes que no alcanzan el peso, edad o nivel de hemoglobina y se consideraran diferidos permanentemente a los que han tenido enfermedades capaces de ser transmitidas por la transfusión.

Tamizaje

Área de serología, donde se realizan las pruebas, para determinar si la sangre es de calidad o presenta alguna reactividad para las siete pruebas que se realizan: VJH, HTLV-i-II, Sífilis, Hepatitis C, AgHB, Anti-Core, Tripanosomiasis.

Fraccionamiento

En el área de fraccionamiento, se separan: los hematíes del plasma y se obtiene un concentrado de glóbulos rojos que debe mantenerse entre 2°C y 6°C, por períodos de 35 a 42 días dependiendo de la bolsa recolectora de la sangre, en la que se realizó la recolección.

El plasma puede ser congelado, después de la separación de los glóbulos rojos y conservado a -30°C, por 24 meses.

Las plaquetas se mantienen bajo agitación a temperatura 22°C, por cinco días.

El crioprecipitado es un concentrado de proteínas plasmáticas de alto peso molecular, que precipitan en frío y son ricos en factor VIII, Factor de von Willebrand, factor XIII y fibronectina., Se mantiene a 30°C por 24 meses.

Inmunoematología

La Sociedad Internacional de transfusión sanguínea, de los 30 sistemas de grupos sanguíneos reconocidos, si bien todos tienen capacidad inmunogénica, solo algunos tienen importancia clínica en la transfusión sanguínea.

En la tabla n°1 mostrada al inicio del tema se señalan todos los sistemas de grupos sanguíneos cuya investigación genética y molecular han sido perfectamente clarificados.

El anticuerpo se le considera clínicamente importante cuando puede destruir a los hematíes del receptor. De acuerdo a los mecanismos de hemólisis, señalados en la sección correspondiente, estas reacciones Transfusionales pueden ser de origen intravascular y extravascular, considerándose a las de origen intravascular como las más peligrosas desde este punto de vista, porque son producidas por anticuerpos de IgM que activan complemento, en cambio las reacciones hemolíticas extravasculares están producidas por anticuerpos de clase IgG, principalmente IgG1 y IgG3, las que tienen un curso clínico moderado.

Los pacientes que carecen de antígenos A y B, es decir los de grupo O, sus hematíes son portadores de anticuerpos IgM contra estos antígenos.

La identificación de los anticuerpos irregulares es un requisito previo para realizar una transfusión segura.

Las pruebas serológicas pueden dar una idea sobre el significado clínico como intensidad de la reacción, reactividad con el test de Coombs, rango térmico, clase de inmunoglobulina y subclase de la misma.

El rango térmico es un factor clave, ya que si el anticuerpo no reacciona a 37° difícilmente podrá causar reacción hemolítica "in vivo" (10).

Las pruebas de compatibilidad pretransfusionales tienen como objetivo garantizar que el componente sanguíneo seleccionado para un receptor dado, tenga una supervivencia adecuada y no le cause problema alguno.

La transfusión

La transfusión puede realizarse con eritrocitos, plasma, crioprecipitados, plaquetas y leucocitos. Actualmente no debe usarse sangre total, sino los productos de fraccionamiento es decir los hemocomponentes de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

Las indicaciones para la transfusión son las siguientes: frente a una hemorragia y shock, en cirugía, quemaduras, en casos de anemia crónica con niveles de hemoglobina de < 7 gramos, no debe estar indicada en el caso de los pacientes con anemias carenciales, desde que la administración de sangre solo dependerá de cada caso clínico es decir de su gravedad.

La transfusión debe ser lenta en los primeros 30 minutos, pero puede transfundirse 500 ml en un período de 1 a 2 horas. No se debe administrar ninguna droga en la bolsa de transfusión.

La transfusión de eritrocitos debe de ser practicada con un hematocrito de < de 80% de la unidad contenedora y la sangre almacenada entre 1 y 6°C puede durar entre 35 a 42 días, dependiendo del anticoagulante empleado en la bolsa de recolección de sangre. La ventaja de la transfusión de eritrocitos es la disminución de las reacciones febriles y minimiza la trasmisión de enfermedades virales, HIV y cuando son desleucocitados al cytomegalovirus.

La transfusión de leucocitos sus indicaciones no son bien definidas, los pacientes deben tener en el hemograma menos de 500 granulocitos, cuando la fiebre no cae con tratamiento antibiótico de 48 horas, se puede administrar dicha transfusión.

La transfusión de plasma está indicado en las deficiencias de los factores de la coagulación, o el caso de sobredosis de anticoagulantes para revertir su efecto, los crioprecipitados en el caso de la hemophilia A.

La indicación para la transfusión de plaquetas, cuando el número está entre 10,000 y 20,000, pero está contraindicada en el caso de trombocitopenia por heparina.

Hemovigilancia

El uso clínico de la hemovigilancia, corresponde al control que se lleva de todos los procesos que finalizan en la transfusión de sangre, porque el problema se puede producir en el receptor de la transfusión, pero su origen puede corresponder al banco de sangre, a la decisión clínica de la transfusión, es decir al solicitar el componente no adecuado, que es el que podría causar algún tipo de reacción.

Entonces la producción de un incidente, se denomina así a cualquier desviación de los procedimientos operativos, protocolos o normas vigentes, a lo largo del proceso de la transfusión sanguínea.

Encontrándose dentro de estos incidentes como muestras mal identificadas, solicitud incorrecta, prescripción errónea del componente para paciente previsto, etc.

Las complicaciones de las transfusiones incluyen I) Infecciones transmitidas por transfusión II) Complicaciones inmunes III) Complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

I.-) Infecciones transmitidas por transfusión

- 1) Infecciones víricas
- 2) Infecciones bacterianas
- 3) Infecciones parasitarias

1) **Infecciones víricas**, cuando el efecto adverso se ha producido, después de la pertinente investigación, el paciente muestra signos evidentes de infección post transfusional, en ausencia de signos clínicos o de laboratorio, que indiquen de forma evidente la existencia de una infección previa y además, al menos uno de los componentes transfundidos, procede de un donante con evidencia de la misma infección o bien uno de los componentes transfundidos se ha podido demostrar la contaminación producida por el virus.

2) **Infecciones bacterianas**, posible infección si se detecta la bacteria, con técnicas validadas en el componente transfundido, pero no en el paciente, o bien se detecta la bacteria en el paciente después de la transfusión, pero no en el componente transfundido al no estar disponible para su análisis, y si no existe otra razón evidente que justifique el cultivo positivo en el paciente.

Probable infección bacteriana, si la misma especie bacteriana (por ejemplo E.Coli) se detecta en el componente transfundido y en el paciente, pero sin mayor especificación.

Infección bacteriana confirmada, se detecta la misma cepa bacteriana en el componente y en el paciente con técnicas validadas.

3) **Infecciones parasitarias**, si en el receptor se detecta un parásito que también se detecta en el donante implicado, o bien en este último se detectan anticuerpos específicos contra el mismo parásito

II.-) Complicaciones inmunes

Reacción hemolítica

- a) Aguda
- b) Retardada

a) **Reacción hemolítica aguda**, se produce dentro de las 24 horas siguientes a una transfusión y suelen cursar, con signos clínicos o biológicos de hemólisis intravascular, presentando la siguiente sintomatología, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, disnea, hipotensión, taquicardia, dolor de espalda o en el costado. En el laboratorio disminución de Hb (≥ 2 grs/dl en 24 horas) aumento de LDH ($\geq 50\%$ en 24 horas) disminución de la haptoglobina, hiperbilirrubinemia, hemoglobinemia y hemoglobinuria.

La reacción se confirma con una prueba directa de la antiglobulina positiva y una prueba cruzada directa eritrocitaria positiva.

La reacción hemolítica aguda también puede deberse a: autoanticuerpos en el paciente o ser de origen no inmune (válvulas en mal estado, calentadores de sangre, medicación simultánea).

b) **Reacción hemolítica retardada**, se produce entre 24 horas y 28 días después de la transfusión y habitualmente cursa con signos clínicos o biológicos de hemólisis extravascular, con síntomas como fiebre, ictericia, dolor de espalda y, más raramente disnea, puede haber un incremento insuficiente de la cifra de Hb post transfusional, hiperbilirrubinemia y un moderado incremento de LDH, confirmándose con una prueba directa de la antiglobulina positiva y una prueba cruzada eritrocitaria positiva.

Reacción no hemolítica de tipo de tipo febril/malestar asociado a la transfusión.

Cuando uno o más de los siguientes síntomas se detectan durante la transfusión y hasta 6 horas después, sin otras causas que los expliquen como reacción hemolítica o infección bacteriana. Como: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), o un incremento mínimo de un grado respecto a la temperatura pretransfusional, escalofríos, frío, sensación distérmica, temblor, otros síntomas como malestar, cefalea, náuseas vómitos.

Edema pulmonar no cardiogénico AT (TRALI), Se trata de un distress respiratorio agudo que cursa con infiltrados pulmonares bilaterales en la RX y que se produce durante la transfusión y hasta 6 horas después, y sin evidencia de edema cardiogénico por sobre carga (TACO).

Dentro de la constelación de signos y síntomas se incluyen: Distress respiratorio agudo, hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$), o saturación de oxígeno $< 90\%$ infiltrados pulmonares bilaterales, no evidencia de edema cardiogénico por sobrecarga (TACO) ni de otros factores de riesgo de lesión pulmonar aguda (ALI) (sepsis grave, shock, aspiración, traumatismo múltiple, neumonía, bypass cardiopulmonar, quemaduras graves, inhalación tóxica, pancreatitis aguda y sobredosis de droga).

Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), se caracteriza por la aparición de fiebre, rash, disfunción hepática, diarrea y citopenias, entre 2 a 6 semanas después de una transfusión, sin otra causa aparente que lo justifique. El diagnóstico se confirma mediante biopsia compatible con EICH y un análisis genético que demuestre quimerismo linfocitario entre donante y receptor.

Púrpura post-transfusional, se caracteriza por la aparición de púrpura y trombocitopenia hasta 12 días después de una transfusión y se confirma por la detección de anticuerpos antiplaquetarios específicos (HPA), habitualmente anti-HPA-1^a en el receptor y la corriente tipificación del donante, o por una prueba cruzada plaquetaria positiva.

Reacciones alérgicas pueden ser:

Reacción alérgica menor, cursa con 1 o más de los siguientes síntomas: rash, disnea (estridor, cianosis) angioedema, prurito generalizado, urticaria, sin hipotensión, durante la transfusión y hasta 24 horas después.

Reacción Anafilactoide, reacción alérgica con hipotensión (caída de la presión sistólica ≥ 30 mmHg) durante la transfusión y hasta 24 horas después.

Reacción anafiláctica (Shock), hipotensión refractaria al tratamiento o shock con pérdida de conciencia, sin otra causa que lo justifique.

III.-Complicaciones cardiovasculares y metabólicas

Edema pulmonar cardiogénico por sobrecarga de volumen (TACO)

Se caracteriza por la aparición de Distress respiratorio, taquicardia, aumento de la presión sanguínea, signos típicos de edema pulmonar cardiogénico en la Rx, evidencia de un balance de líquidos positivo y/o función cardíaca comprometida durante la transfusión y hasta 12 horas después.

Hiperkalemia incremento anormal del nivel de potasio asociado a la transfusión que resulta en arritmia cardíaca y/o insuficiencia cardíaca.

Hipotensión caída de la presión sistólica ≥ 30 mmhg durante la transfusión y hasta 4 horas después, sin evidencia de otras complicaciones.

Hipertensión aumento de la presión sistólica ≥ 30 mmhg durante la transfusión y hasta 4 horas después, sin evidencias de otras complicaciones

Bibliografía

1. Reid ME. Transfusion in the age of molecular diagnostic. Hematology. 2009(1):171-181
2. Daniels G, van der Schoot CE, Olson MI. Report of the Decond International Workshop on Molecular Blood Groupes Genotyping. Vox Sang 2007;93:83-88. Reil ME. Blood Groups and their function. Rev bras hematol hemoter 2000; 22(suplemento 2):236-237).
3. Lalezari P, Nussbaum M, Gelman S, Spaer TH. Neonatal neutropeniadue to maternal isoimmunization. Blood 1960. 15:236.
- 4 Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, et al. Nomenclature for factor of the HLA system, 1996. Tissue Antigens 1997:297-321)
5. Giblett ER. In: Genetic Markers in Human Blood. IaA Davis Company .Philadelphia.Pa. 1969.
6. Batissoco AC, Zago Novaretti MC. Aspectos moleculares do sistema sanguine ABO. Rev bras hematol hemoter 2003; 25(1): 47-58.
7. Novaretti MCZ. Estudo de grupos sanguineos em doadores de sangue caucasoides o negroides na cidade de Sao Paulo. Facultad de Medicina Sa USP. 1995.
8. Reynafarge C, Ramos J, Faura J. El factor Diego y otros grupos sanguíneos en indios de la tierra y selva peruana, Arch Inst Biol & Med 1964: Vol 1:14.
9. Castillo R, Mazzara y Martorel J. Inmnohematología y transfusion sanguine. En hematología clínica. : 726-753.
10. OPS. Elegibilidad para la donación de sangre. 2005.
11. Muñoz- Diaz E. Significado clinic de los anticuerpos antieritrocitaria. European School of Transfusion Medicine. 2010: Pag:63-71.
12. "Working group definitions" European Haemovigilance Networok (EHN)



**COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL DEL
CONSEJO NACIONAL DEL COLEGIO MEDICO DEL PERÚ
PERIODO 2016 - 2018**

Decano

Dr. Miguel Palacios Celi

Vicedecano

Dr. Ciro Maguiña Vargas

Secretario del Interior

Dr. Raúl Urquizo Aréstegui

Secretario del Exterior

Dr. José Luis La Rosa Botonero

Tesorera

Dra. Martha Matos Tocasca

Vocales

Dr. Herman Vildózola Gonzáles

Dr. Héctor Medrano Samamé

Dr. César Polo Espinal

Dr. Mariano Cuentas Jara

Dra. Elsy Mini Díaz

Accesitaria

CONSEJOS REGIONALES DEL COLEGIO MEDICO DEL PERÚ

Dr. Hugo Peña Camarena	CR I	La Libertad
Dr. Daniel Lenin del Cuadro Hidalgo	CR II	Iquitos
Dra. Liliana Cabani Ravello	CR III	Lima
Dr. Walter Calderon Gerstein	CR IV	Junin
Dr. Wilfredo Pino Chávez	CR V	Arequipa
Dr. Raúl Salas Carrión	CR VI	Cusco
Dr. Arnaldo Lachira Alban	CR VII	Piura
Dr. Juan José Cruz Venegas	CR VIII	Chiclayo
Dr. Angel Anicama Hernández	CR IX	Ica
Dr. Jimmy Curo Niquen	CR X	Huánuco
Dr. Jorge Mezarina Valverde	CR XI	Huaraz
Dr. Carlos Sáenz Cordova	CR XII	Tacna
Dr. Cayo Leveau Bartra	CR XIII	Pucallpa
Dr. Dante Ramos Tello	CR XIV	Puno
Dr. Víctor Cesias López	CR XV	San Martín
Dr. Waldo López Gutiérrez	CR XVI	Ayacucho
Dr. Edmundo Zambrano Linares	CR XVII	Cajamarca
Dr. Armando Rodríguez Huayaney	CR XVIII	Callao
Dr. Guillermo Barrantes Reyes	CR XIX	Chimbote
Dr. Manuel Rueda Camaná	CR XX	Pasco
Dr. José María Rivera Chumbes	CR XXI	Moquegua
Dr. César Huallpa Sota	CR XXII	Apurímac
Dra. Rina Bejarano Tafur	CR XXIII	Tumbes
Dra. Margot Carhuallanqui Ramos	CR XXIV	Huancavelica
Dr. Erland Rodas Díaz	CR XXV	Amazonas
Dr. Helber Ccosi Ttito	CR XXVI	Madre de Dios
Dr. Luis Enrique La Rosa Linares	CR XXVII	Lima Provincias



JUNTA DIRECTIVA DEL CMP 2016 - 2018



FONDO
EDITORIAL
COMUNICACIONAL