

Sistema hematopoyético. Anemias. Leucemias

13

Ramón Lecumberri Villamediana
Eduardo Rocha Hernando



Ramón Lecumberri Villamediana

- Profesor Asociado de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.



Eduardo Rocha Hernando

- Profesor Ordinario de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.



Sistema hematopoyético. Anemias. Leucemia

La anemia, que se define por el descenso de los niveles de hemoglobina, es un trastorno frecuente en nuestro medio, pudiendo aparecer en el contexto de numerosos procesos. Pero más allá de la constatación de la existencia de una anemia, es imprescindible realizar un buen diagnóstico etiológico de la misma. Sólo de este modo se podrá ofrecer el tratamiento más apropiado para cada paciente, y al mismo tiempo se evitarán problemas derivados de posibles retrasos en el diagnóstico de enfermedades importantes.

Un grupo de enfermedades que se asocian con frecuencia a la existencia de una anemia son las leucemias, hemopatías en la que se produce la proliferación incontrolada de algún tipo de célula hematopoyética. El término *leucemia* debe emplearse con precaución, pues pueden existir importantes diferencias en cuanto al pronóstico y el tratamiento en función del tipo concreto de leucemia que se trate. En los últimos años se han añadido al arsenal terapéutico disponible frente a estas enfermedades nuevos fármacos, algunos de ellos con mecanismos de acción muy novedosos, que podrían suponer un incremento en la tasa de respuestas y curaciones con respecto a los tratamientos habituales.



1. INTRODUCCIÓN

La sangre es un tejido líquido constituido por el plasma y las células sanguíneas: glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas.

Los eritrocitos constituyen la mayor parte de las células de la sangre. Tienen una vida media de 120 días y son los principales transportadores de oxígeno a los tejidos, mediante la hemoglobina que contienen en su interior. Tienen forma de disco bicóncavo, lo que, junto con su deformabilidad, les permite verter el oxígeno en los tejidos al poder circular por capilares de reducido diámetro.

Los leucocitos son las células encargadas de defendernos de los agentes patógenos externos tales como bacterias, virus, hongos y otros. Desde el punto de vista de su morfología, se reconocen tres tipos de leucocitos. El primero son los granulocitos, entre los que se encuentran los neutrófilos, los basófilos y los eosinófilos. El segundo tipo son los monocitos. Éstos, junto con los granulocitos, responden a un gran número de agentes infecciosos, y también nos defienden mediante la fagocitosis (o ingestión celular) de distintas partículas. El tercer tipo de leucocitos son los linfocitos, que responden de manera muy específica frente a agentes causantes de enfermedad. Los linfocitos incluyen células de estirpe B o de estirpe T. Los linfocitos B son los encargados de la producción de los anticuerpos. Los linfocitos T se encargan de destruir aquellas células que reconocen como extrañas.

Las plaquetas son las células más pequeñas de la sangre, y su papel principal está en la hemostasia, encargándose del taponamiento de pequeñas lesiones que pueden producirse en el árbol vascular, y ayudando a reparar los tejidos lesionados. Constituyen, por tanto, el primer escalón en la formación del trombo.

La hematopoyesis es el mecanismo fisiológico responsable de la producción de los distintos elementos celulares de la sangre. Para mantener unos niveles celulares estables, debe existir un equilibrio entre la producción y la destrucción de estas células. El lugar principal donde asienta la hematopoyesis es la médula ósea, que en los

adultos se localiza en el interior de los huesos planos y en los extremos de los huesos largos. No obstante, esta localización sufre variaciones con la edad. En el recién nacido, casi la totalidad de los huesos contienen médula ósea, que se va localizando con el transcurso de los años en las áreas antes señaladas. Otros órganos, como el hígado y el bazo, pueden alojar la hematopoyesis en determinadas enfermedades.

Por muy distinta forma y función que puedan tener las células que forman la sangre, todas ellas derivan de una célula común que se aloja en la médula ósea. Es la llamada *célula madre* o *célula stem*. Esta célula madre, mediante un proceso de proliferación, maduración y diferenciación simultánea (regulada por un complejo entramado de sustancias estimuladoras e inhibitoras), va a dar origen a multitud de células finales. En un proceso posterior, esas células maduras abandonan la médula ósea para incorporarse a la sangre. Otra capacidad de la célula madre es la auto-perpetuación. De esta forma, siempre quedan en la médula ósea células madre capaces de regenerar la sangre y la propia médula ósea. Esta capacidad es de la que nos aprovechamos para reinstaurar la hematopoyesis en los trasplantes de médula.

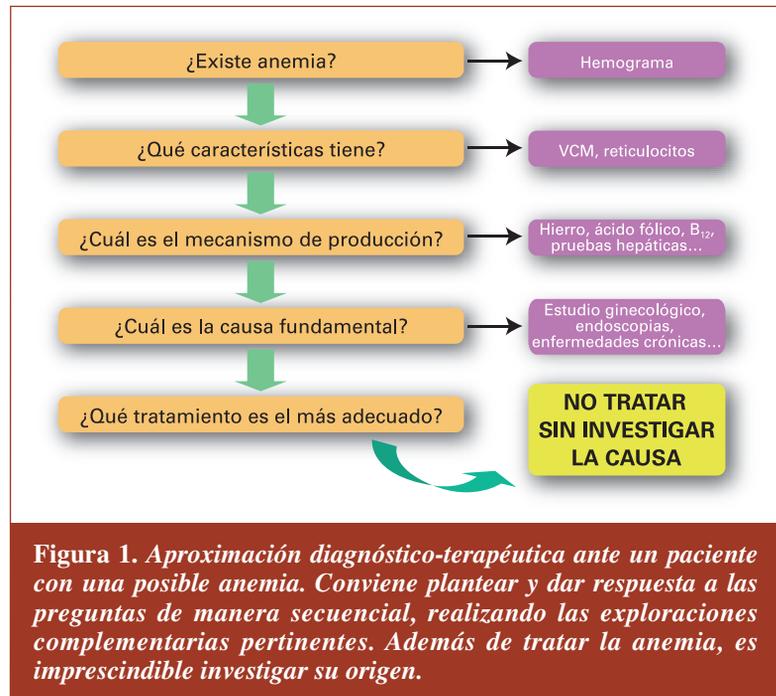
2. ANEMIA

Se entiende por *anemia* la disminución de la concentración sanguínea de hemoglobina, independientemente de la cifra de eritrocitos. La hemoglobina es una proteína que se encuentra principalmente dentro de los glóbulos rojos (es la que les confiere ese color) y tiene como función principal la de unir el oxígeno y transportarlo a los diferentes tejidos del organismo. Los niveles de hemoglobina varían con la edad, si bien se considera anemia cuando la concentración de hemoglobina es inferior a 13 g/dl en el caso de varones adultos, e inferior a 12 g/dl en mujeres adultas.

La sintomatología clínica asociada a la anemia depende de su intensidad, la velocidad de instauración de la misma (el organismo tiene

una gran capacidad de adaptación), y la causa que la haya originado. Signos y síntomas generales, comunes en las diferentes anemias, son la palidez de piel y mucosas, el cansancio generalizado, palpitations, sensación de falta de aire o dificultad para la concentración.

En la **Figura 1** se muestra una aproximación diagnóstico-terapéutica ante un paciente con una posible anemia.



2.1. Clasificación

En la práctica se suelen utilizar dos parámetros para la clasificación de las anemias:

- El tamaño de los hematíes (según el volumen corpuscular medio) (**Tabla 1**): pueden ser de tamaño pequeño (anemia microcítica), de tamaño normal (anemia normocítica), o de tamaño grande (anemia macrocítica).
- La capacidad de regeneración de la médula ósea (aumento de reticulocitos –glóbulos rojos inmaduros– en sangre) (**Tabla 2**): si la médula ósea incrementa la producción de precursores de la serie roja (anemia regenerativa), o no (anemia arregenerativa).

2.2. Anemia ferropénica

El hierro forma parte de la estructura de la hemoglobina, por lo que su déficit condiciona una disminución en la producción de la misma, esto es, una anemia ferropénica. La ferropenia es la causa más frecuente de anemia.

El equilibrio del metabolismo del hierro está regulado en cuatro niveles diferentes: absorción, transporte, utilización y reserva. El hierro procedente de la dieta se absorbe en el

duodeno y primera porción del yeyuno. Aunque una dieta normal supone la ingesta diaria de 15-35 mg de hierro, en condiciones fisiológicas sólo se absorbe un 5-15%, esto es, 1-2,5 mg/día. Esta cantidad equivale a la que se suele perder diariamente a través de la descamación de la piel, intestino, pérdida de cabello y uñas, sudor o saliva. El hierro hemínico (el que forma parte del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina, citocromos, etc.), presente en los alimentos de origen animal, es el de más fácil absorción, mientras que el no hemínico sólo puede absorberse en forma reducida (Fe^{2+}). La absorción del hierro se ve, por tanto, favorecida por moléculas con propiedades reductoras, como la vitamina C, fructosa, lactato, sorbitol o aminoácidos. También el jugo gástrico desempeña un importante papel. Por el contrario, los productos lácteos, cereales y tanatos (té o café) tienden a formar complejos insolubles con el hierro no hemínico, impidiendo su absorción. En situaciones de escasez de hierro existe un aumento de la capacidad de absorción intestinal, mientras que en estados de sobre-

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS SEGÚN EL VOLUMEN ERITROCITARIO (VCM)

Anemias microcíticas (VCM < 83 fL)

- Anemia ferropénica
- Talasemias y otras hemoglobinopatías
- Anemia sideroblástica
- Anemia asociada a enfermedades crónicas (a veces)
- Anemia por intoxicación por plomo
- Esferocitosis hereditaria

Anemias normocíticas (VCM 83-97 fL)

- Anemia por enfermedades crónicas (la mayoría)
- Anemias hemolíticas
- Anemia aplásica (la mayoría)
- Anemia por hemorragia aguda

Anemias macrocíticas (VCM > 97 fL)

- Anemias megaloblásticas
- Síndromes mielodisplásicos
- Alcoholismo
- Hepatopatías crónicas
- Hipotiroidismo
- Anemia aplásica (algunos casos)

carga férrica disminuye la entrada de hierro. El hierro absorbido por la mucosa intestinal se une a la transferrina del plasma y es distribuido hasta los distintos tejidos para su utilización o almacenamiento (**Figura 2**). El hierro se



RECUERDE

- No basta con alcanzar un diagnóstico de anemia ferropénica; siempre hay que investigar la causa de la misma (estudio del tracto gastrointestinal, evaluación ginecológica...).

TABLA 2

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS ANEMIAS

Anemia regenerativa

- Anemia posthemorrágica
- Anemia hemolítica congénita: membranopatías, hemoglobinopatías, enzimopatías
- Anemia hemolítica adquirida: inmune, tóxica, mecánica, hiperesplenismo

Anemia arregenerativa

- Insuficiencias medulares: anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, infiltración tumoral de la médula ósea
- Anemias carenciales: déficit de hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico
- Anemia inflamatoria (por mala utilización del hierro)
- Hipotiroidismo y otras deficiencias hormonales

almacena en forma de ferritina (principalmente en parénquima hepático y miofibrillas) o de hemosiderina (macrófagos y sistema reticulo-endotelial).

El desarrollo de una anemia ferropénica es progresivo, siendo precedida por una fase de ferropenia (que se manifiesta por un descenso de los niveles de ferritina) sin anemia. El origen de la anemia ferropénica puede deberse básicamente a:

- Aporte inadecuado: dieta insuficiente, malabsorción.
 - Aumento de los requerimientos: período de crecimiento (infancia y adolescencia), embarazo, lactancia.
 - Aumento de las pérdidas: principalmente pérdidas hemorrágicas a cualquier nivel (lo más frecuente, el sangrado crónico gastrointestinal en varones, y las pérdidas ginecológicas en mujeres).

La sintomatología de la anemia ferropénica incluye los síntomas generales del síndrome anémico, si bien su instauración es generalmente lenta, y por otro lado una sintomatología más específica, como fragilidad capilar o ungueal, coiloniquia (uñas en cuchara), estomatitis angular o la pagofagia (necesidad de ingerir hielo compulsivamente).

El diagnóstico de una anemia ferropénica supone demostrar la existencia del déficit férrico y posteriormente investigar la causa. En el laboratorio, la anemia ferropénica se caracteriza por ser microcítica e hipocroma, con un descenso en la cifra de reticulocitos. Además, se observa una disminución del hierro plasmático, con un aumento compensador de la proteína encargada del transporte del mismo (transferrina), así como una disminución de los depósitos férricos (ferritina).

El tratamiento de la anemia ferropénica se realiza mediante el aporte de suplementos de hierro. En principio, el tratamiento debe realizarse por vía oral preferentemente con sales ferrosas (la más recomendada es el sulfato ferroso), ya que su absorción intestinal es mejor que la de las sales férricas. La dosis diaria de tratamiento es de 100-200 mg de hierro elemental repartido en 1-3 tomas, antes de las comidas, preferiblemente acompañado de un zumo de naranja. En pocos días, la respuesta favorable al tratamiento se manifiesta por un aumento de los reticulocitos (crisis reticulocitaria). Al mismo



RECUERDE

- En principio, el tratamiento de una anemia ferropénica debe realizarse por vía oral con sulfato ferroso, antes de las comidas, para favorecer su absorción.

tiempo se inicia un aumento progresivo de la hemoglobina, que se normaliza generalmente en 4-10 semanas. Sin embargo, el tratamiento debe mantenerse entre 3 y 6 meses, aunque con dosis menores, hasta la completa restitución de los depósitos de hierro.

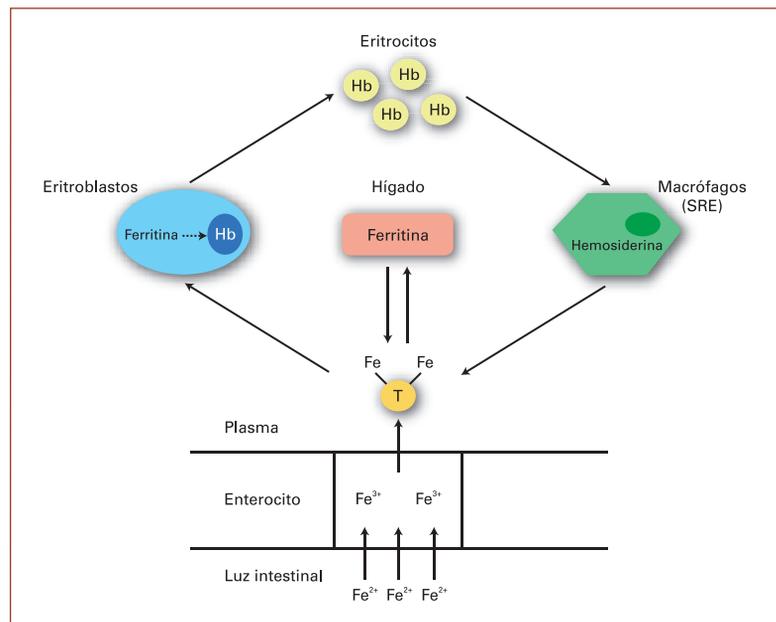


Figura 2. Metabolismo del hierro en el organismo. El hierro es absorbido en la mucosa intestinal (forma ferrosa), y tras pasar a forma férrica es liberado al plasma unido a la transferrina (T), proteína transportadora del hierro. El hierro puede contribuir a aumentar los depósitos férricos (ferritina) o ser utilizado para la síntesis de la hemoglobina por los eritroblastos. El hierro del catabolismo de la hemoglobina, tras la destrucción de los eritrocitos, es almacenado por los macrófagos del sistema retículo endotelial (SRE) en forma de hemosiderina. Este hierro será nuevamente liberado al plasma para su reutilización.

TABLA 3

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES SUPLEMENTOS DE HIERRO COMERCIALES

Principio activo	Vía	Tipo de hierro	Especialidad farmacéutica®	Observaciones
Sulfato ferroso	v.o.	Fe ²⁺	Fero-Gradumet Tardyferon	Suplemento de primera elección
Hierro lactato	v.o.	Fe ²⁺	Cromatonbic Ferro	Cuando exista intolerancia al sulfato ferroso
Ferroglicina sulfato	v.o.	Fe ²⁺	Glutaferro Gotas	Cuando exista intolerancia al sulfato ferroso
Ferrimanitol ovoalbúmina	v.o.	Fe ³⁺	Ferroprotina Kilor Profer	Peor absorción que sales ferrosas
Ferritina	v.o.	Fe ³⁺		Peor absorción que sales ferrosas
Ferrocolinato	v.o.	Fe ³⁺	Podertonic	Peor absorción que sales ferrosas
Hierro succinilcaseína	v.o.	Fe ³⁺	Ferplex Ferrocur Lactoferrina	Peor absorción que sales ferrosas
Hierro sacarosa	i.v.	Fe ³⁺	Venofer	Precaución con reacciones anafilácticas
Hierro-sorbitex	i.m.	Fe ²⁺		Tatuaje de la zona de inyección
Fumarato de hierro + ácido fólico	v.o.	Fe ²⁺	Foliferron	Indicado sólo en profilaxis del déficit de hierro y ácido fólico en el embarazo
Gluceptato de hierro + ácido fólico	v.o.	Fe ²⁺	Normovite antianémico	Indicado sólo en profilaxis del déficit de hierro y ácido fólico en el embarazo

Los efectos secundarios más frecuentes de los suplementos de hierro oral son epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. Además, las heces se tiñen de forma característica de color negro. Cuando dichos efectos adversos ponen en riesgo el correcto seguimiento del tratamiento, se puede disminuir la dosis, tomar el tratamiento con las comidas o recurrir a las formas líquidas. La **Tabla 3** recoge algunas características de los

principales compuestos de hierro oral que existen en el mercado. La asociación con otras vitaminas no está indicada, excepto en el embarazo, donde puede asociarse con ácido fólico. La utilización de suplementos de hierro está contraindicada en anemias con aumento de los depósitos de hierro (por ejemplo: la talasemia) y otros trastornos que cursan con sobrecarga férrica (por ejemplo: la hemocromatosis).

La vía parenteral debe reservarse para aquellos casos con intolerancia al hierro oral, ausencia de absorción, o pérdida de hierro a un ritmo superior a la reposición por vía oral. Y, por supuesto, debe realizarse tratamiento de la causa que originó la anemia.

2.3. Anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica se debe a la existencia de un déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, y toma su nombre de la presencia de células precursoras sanguíneas de gran tamaño en la médula ósea (**Figura 3**) y en la sangre periférica (aumento del VCM), ya que la vitamina B₁₂ y los folatos son imprescindibles para una adecuada división celular.

2.3.1. Deficiencia de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂, o cobalamina, se encuentra en productos de origen animal, precisando para su absorción intestinal la unión al factor intrínseco (FI) que producen las células parietales del fundus gástrico. El complejo FI-cobalamina se une a receptores específicos del epitelio intestinal y es internalizado mediante un proceso de endocitosis. En el citoplasma de la célula intestinal se libera la cobalamina, que se une a su proteína transportadora, la transcobalamina II, y difunde hacia el plasma.

El déficit de vitamina B₁₂ puede deberse a:

- Disminución de la ingesta: dietas vegetarianas estrictas.
- Incremento en las necesidades: embarazo, neoplasias.
- Disminución de la absorción: deficiencia de factor intrínseco, alteraciones intestinales (íleon), parasitosis intestinales, consumo de

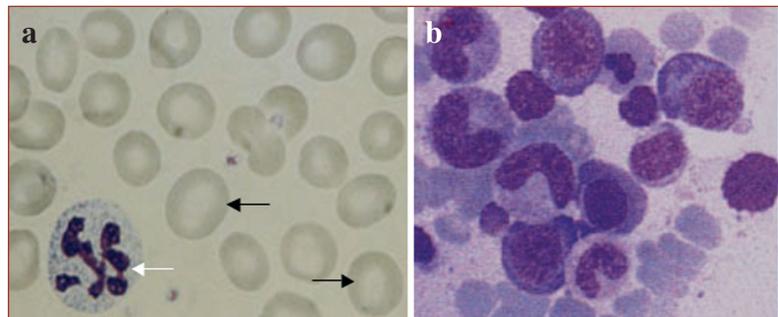


Figura 3. Extensión de la sangre periférica (a) y médula ósea de un paciente con anemia megaloblástica (b). En sangre periférica destaca la existencia de eritrocitos de gran tamaño (macrocitos) (flechas negras), así como un granulocito con hipersegmentación nuclear (flecha blanca). En médula ósea se observan precursores mieloides y eritroides de tamaño aumentado (megaloblastos).

determinados fármacos (antidiabéticos orales, colchicina, óxido nítrico), etc.

En la práctica clínica, la causa más frecuente de déficit de cobalamina es la disminución de la absorción intestinal debido a la falta de factor intrínseco, en relación con una gastritis crónica atrófica. A la anemia que aparece en este contexto se la denomina históricamente *anemia perniciosa*. La gastritis atrófica tiene un origen multifactorial, si bien guarda una estrecha relación con alteraciones de carácter autoinmune.

La deficiencia de cobalamina no sólo provoca anemia, sino que puede alterar también el resto de las series hematopoyéticas. Además, pueden aparecer trastornos neurológicos, como parestesias, inestabilidad o pérdida de fuerza, ya que la vitamina B₁₂ es imprescindible para la formación de la vaina de mielina que recubre los nervios, y también inflamación de la mucosa lingual (glositis).

Para diagnosticar una deficiencia de cobalamina, basta realizar la determinación bioquímica de vitamina B₁₂ sérica. Para el diagnóstico de la anemia perniciosa se realiza una prueba de absorción de vitamina B₁₂ (test de Schilling), la detección de anticuerpos antifactor intrínseco y antimucosa gástrica, y el análisis histológico de la mucosa gástrica de una muestra obtenida por fibrogastroscoopia.

El tratamiento se realiza mediante el aporte parenteral de vitamina B₁₂, mientras sea necesario. Existen preparados comerciales que contienen cianocobalamina o hidroxicobalamina (esta última, de mayor vida media). Inicialmente se suele administrar un tratamiento “de choque” de 1.000 µg diarios durante una semana, con el objeto de normalizar los depósitos y corregir la anemia. Posteriormente, se continúa con un mantenimiento de 1.000 µg cada 2 meses. La duración del tratamiento de mantenimiento dependerá de la causa que originó la deficiencia de cobalamina. En los casos de anemia perniciosa, es obligada la vigilancia periódica de la mucosa gástrica, ya que la gastritis crónica atrófica es un proceso premaligno que con el tiempo puede degenerar, hasta en el 5-10% de los pacientes, hacia un adenocarcinoma gástrico.

2.3.2. Deficiencia de ácido fólico

El ácido fólico está presente en productos cárnicos, legumbres o verduras, siendo la dieta prácticamente la única fuente de folato para el organismo. La deficiencia de folato es la causa

más frecuente de anemia megaloblástica. Esta deficiencia puede deberse a:

- Aporte dietético inadecuado: desnutrición, dieta inadecuada, alcoholismo crónico.
- Aumento de su consumo: embarazo y lactancia, procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, síndromes hemolíticos, enfermedades neoplásicas.
- Malabsorción intestinal: característicamente se asocia también al etilismo, consumo prolongado de fármacos anticonvulsivos, anticonceptivos orales, sulfasalacina o colestiramina, alteraciones de la mucosa intestinal (enfermedad celiaca, esprue tropical), resecciones intestinales amplias.

A diferencia de la deficiencia de vitamina B₁₂, la deficiencia de folato no se asocia de forma tan marcada con la aparición de trastornos neurológicos. Recientemente se ha demostrado que la deficiencia de folato provoca un aumento plasmático de homocisteína. Este aumento puede comportarse, según estudios recientes, como un factor de riesgo de trombosis, tanto en territorio venoso como arterial.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de folato sanguíneo (tanto plasmático como intraeritrocitario).



NOTA

- En pacientes gastrectomizados o sometidos a una resección ileal está indicada la administración permanente profiláctica por vía parenteral de cobalamina cada 2-3 meses para evitar el desarrollo de una anemia megaloblástica.



NOTA

- En ocasiones, una anemia megaloblástica por déficit de cobalamina puede responder al tratamiento con dosis elevadas de ácido fólico; sin embargo, la sintomatología neurológica asociada puede verse agravada por el exceso de ácido fólico. Por el contrario, la anemia por déficit de ácido fólico no responde al tratamiento con cobalamina.

El tratamiento consiste en la administración de ácido fólico, generalmente por vía oral, hasta la recuperación clínica y hematológica. Los preparados que contienen ácido fólico no presentan ventajas sobre el ácido fólico en lo que respecta a la profilaxis y tratamiento de la deficiencia de ácido fólico, salvo que no sea posible el tratamiento por vía oral, por lo que su uso se suele reservar para el rescate de los pacientes tratados con metotrexato. De forma profiláctica, está indicado administrar ácido fólico durante el embarazo, en pacientes sometidos a hemodiálisis, en cuadros hemolíticos crónicos y otras situaciones en la que exista un hiperconsumo.

2.4. Anemias hemolíticas

Se denomina *hemólisis* a la destrucción de los hematíes, ya sea en el interior del torrente circulatorio (hemólisis intravascular) o fuera, principalmente en el bazo (hemólisis extravascular). Cuando la destrucción ocurre a un ritmo superior a la capacidad medular de regeneración, se desarrolla una anemia.

La sintomatología dependerá en gran medida del grado de anemia y de la forma de instauración, aguda o crónica. Aparte de la sintomatología general del síndrome anémico, suele asociarse con frecuencia ictericia, por aumento de la bilirrubina, emisión de orinas oscuras (en el caso de las intravasculares), aumento del tamaño del bazo, o dolor abdominal.

Como consecuencia de la respuesta compensadora de la médula ósea se produce un aumento de la cifra de reticulocitos (precursores de los hematíes) en sangre periférica.

El diagnóstico de laboratorio de una hemólisis puede realizarse mediante la determinación de la bilirrubina y la LDH, reticulocitos, haptoglobina (proteína plasmática que liga la hemoglobina liberada) y el análisis morfológico de la sangre periférica. Otras pruebas importantes, encaminadas ya a la detección de posibles causas de hemólisis, son el test de Coombs (positivo en la hemólisis de origen inmune),

electroforesis de las cadenas de hemoglobina, estudios microbiológicos, etc.

Las anemias hemolíticas se clasifican en dos grandes grupos: congénitas y adquiridas (**Tabla 4**).

Al primer grupo pertenecen las alteraciones en las proteínas de la membrana del hematíe, los déficits de determinadas enzimas del metabolismo del hematíe y los defectos en la síntesis o en la estructura de la hemoglobina. En el área mediterránea es relativamente frecuente la talasemia beta, consistente en una deficiencia de síntesis de las cadenas beta de la hemoglobina.

Las hemólisis adquiridas se asocian en numerosas ocasiones a la aparición de anticuerpos contra los hematíes, por lo que se suelen diferenciar las de origen inmune y las producidas por otras causas.

El tratamiento de una anemia hemolítica es muy variable en función de la causa que la originó. En el caso de las de origen inmune, suele ser necesaria la inmunosupresión, inicialmente con corticosteroides. Si no existe respuesta al tratamiento, cabe plantearse como alternativas la realización de una esplenectomía o bien la utilización de otros inmunosupresores, como azatioprina o ciclofosfamida.

2.5. Anemia aplásica

La anemia aplásica tiene su origen en la disminución del tejido hematopoyético de la médula ósea, con la consiguiente disminución de los elementos formes en la sangre circulante (pancitopenia: anemia, leucopenia y trombopenia).

Existen formas congénitas (por ejemplo: anemia de Fanconi, eritroblastopenia selectiva de Blackfan-Diamond) y adquiridas. Las causas que pueden provocar la existencia de una aplasia medular incluyen radiaciones, tóxicos (benzol, insecticidas, etc.), medicamentos (citostáticos, cloranfenicol, anticonvulsivos, sales de oro, antiinflamatorios no esteroideos, etc.), infecciones víricas (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B-19, hepatitis) o enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en la mayoría de los

TABLA 4

CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Anemias hemolíticas congénitas

Por alteración de la membrana eritrocitaria (membranopatías)

- Esferocitosis hereditaria
- Eliptocitosis hereditaria
- Estomatocitosis hereditaria
- Síndrome Rh_{nulo}
- Acantocitosis congénita

Por déficit enzimático (enzimopatías)

- Deficiencia de *piruvato-quinasa*
- Deficiencia de *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa*
- Déficit de *pirimidina-5'-nucleotidasa*

Por alteración en la síntesis de las cadenas de hemoglobina (hemoglobinopatías)

- Talasemias
- Hemoglobinopatía S (anemia falciforme)
- Hemoglobinopatía C
- Otras hemoglobinas inestables y estructurales

Anemias hemolíticas adquiridas

Anemias hemolíticas inmunes

- Autoinmune (por autoanticuerpos)
- Aloinmune (por aloanticuerpos)
- Anemia inmunomedicamentosa

Anemias hemolíticas mecánicas

- Microangiopáticas: síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada.
- Prótesis valvulares
- Traumáticas

Anemias hemolíticas infecciosas

Anemias hemolíticas por agentes fisicoquímicos

Anemias hemolíticas metabólicas: insuficiencia hepática o renal

Hemoglobinuria paroxística nocturna

ósea que demuestra la disminución del tejido hemopoyético.

En función de los recuentos celulares en sangre periférica se establecen distintos grados de severidad (**Tabla 5**).

El tratamiento de elección en la aplasia severa es la realización de un trasplante de médula ósea alogénico, aunque en una proporción importante de pacientes éste no se puede realizar, bien por la edad del paciente, bien por la ausencia de un donante compatible. En el resto de los casos, el tratamiento de primera línea consiste en inmunosupresión mediante la administración conjunta de globulina anti-timocítica (ATG) y ciclosporina A (**Figura 4**). La ATG se administra por vía endovenosa durante 4-5 días consecutivos, mientras que la ciclosporina se puede administrar por vía oral (Sandimmun neoral®), intentando mantener unos niveles plasmáticos del fármaco entre 150 y 200 ng/ml. Si tras 3 meses de tratamiento no existe respuesta o se produce una recaída, se recomienda administrar un nuevo ciclo de ATG. El principal riesgo de la ATG es la aparición de reacciones alérgicas e incluso anafilácticas. Por otra parte, mientras continúe el tratamiento con ciclosporina, hay que vigilar la función renal, prestando atención además a

casos no es posible identificar una causa, etiquetándose la aplasia medular como idiopática.

Para el diagnóstico de esta entidad es fundamental la realización de una biopsia de médula

las posibles interacciones con otros fármacos que pueda requerir el paciente.

Para los casos refractarios al tratamiento inmunosupresor no existe una indicación terapéutica

clara, si bien la utilización de ciclofosfamida endovenosa a altas dosis parece haber demostrado cierta eficacia.

En todos los casos se realizará tratamiento transfusional con concentrados de hemáties y de plaquetas, siempre que sea necesario.

2.6. Otras anemias

Es frecuente la existencia de anemia en numerosas patologías, tanto hematológicas como no hematológicas. En todas las situaciones en las que exista una alteración en la médula ósea (aplasia de médula ósea, síndromes mielodisplásicos, leucemias, infiltración medular por diferentes neoplasias...) podemos encontrar una anemia asociada.

Mención aparte merece la anemia asociada a enfermedades de carácter crónico debido a una incorrecta movilización del hierro de los depósitos de hierro. El hierro plasmático se encuentra disminuido, diferenciándose de la anemia ferropénica en que en este caso la ferritina plasmática se encuentra elevada (Tabla 6). En estos casos no tiene sentido la administración de suplementos de hierro.

3. LEUCEMIAS

Las leucemias son un grupo de enfermedades tumorales de las células encargadas de la producción de la sangre, que se caracterizan por un reemplazo difuso de las

células normales. Habitualmente dan lugar a la formación de un número desmesurado de leucocitos anómalos que se van a acumular en la

TABLA 5

CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LA ANEMIA APLÁSICA

Anemia aplásica severa	<ul style="list-style-type: none"> Hipocelularidad médula ósea < 25% + 2 de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> Neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l Plaquetas < 20 x 10⁹/l Reticulocitos < 20 x 10⁹/l
Anemia aplásica muy severa	<ul style="list-style-type: none"> Neutrófilos < 0,2 x 10⁹/l Resto de parámetros igual que la severa
Anemia aplásica no severa	<ul style="list-style-type: none"> No cumple criterios de severa ni de muy severa

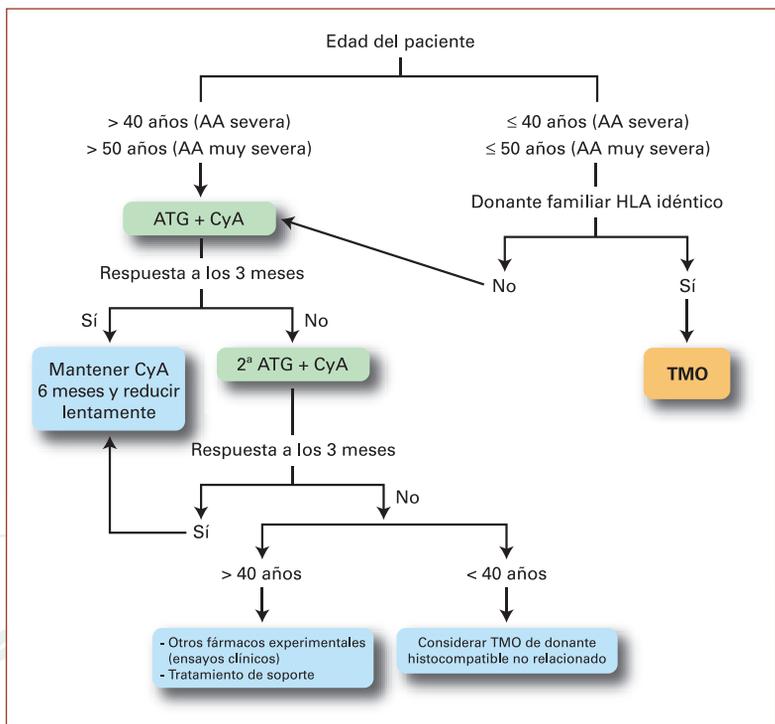


Figura 4. Protocolo terapéutico de la anemia aplásica severa. AA: anemia aplásica; ATG: globulina antitumoral; CyA: ciclosporina A; TMO: trasplante de médula ósea.

TABLA 6

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ANEMIA FERROPÉNICA Y ANEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD CRÓNICA (MALA UTILIZACIÓN DEL HIERRO)

	Anemia ferropénica	Anemia de enfermedad crónica
VCM	↓	Normal/↓
Hierro plasmático	↓	↓
Capacidad fijación transferrina	↑	Normal/↓
Saturación transferrina	↓	Normal/↓
Ferritina sérica	↓	↑

VCM: volumen corpuscular medio eritrocitario

sangre, la médula ósea y en otros tejidos hematopoyéticos. Las manifestaciones de la enfermedad aparecen progresivamente debido a la disminución de las células sanguíneas normales y a la ocupación de órganos por las células atípicas de la leucemia. Los síntomas más frecuentes consisten en anemia, tendencia hemorrágica—debida sobre todo a la disminución de las plaquetas— e infecciones.

La causa de las leucemias es desconocida, aunque algunos casos se han asociado a radiaciones, a la exposición a ciertos agentes químicos como el benzol o determinados medicamentos antineoplásicos, y a algunas infecciones virales. Asimismo, entre los factores endógenos, los factores genéticos tienen importancia, como lo demuestra la mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad el hermano gemelo de un paciente leucémico.

3.1. Clasificación

Las leucemias se clasifican en varios grupos atendiendo a la velocidad a la que progresa la enfermedad (agudas y crónicas), y al grado de madurez de las células afectadas. Dentro de las leucemias agudas existen dos grandes grupos, dependiendo del tipo de célula que prolifera (leucemia linfoblástica si la célula neoplásica tiene un origen en los precursores de linfocitos,

o leucemia mieloblástica si la célula neoplásica tiene el origen en los precursores granulocíticos). En cada uno de estos dos grandes grupos se diferencian varios subtipos de leucemias, con diferentes pronósticos entre ellos. La leucemia aguda linfoblástica es más frecuente en los niños que en los adultos. Sin embargo, las leucemias agudas mieloblásticas son más frecuentes conforme aumenta la edad. Las leucemias crónicas tienen una progresión más lenta y se caracterizan por una producción desmesurada de leucocitos maduros e inmaduros (blastos).

3.2. Leucemia mielóide crónica

3.2.1. Epidemiología

La leucemia mielóide crónica (LMC) es una enfermedad relativamente frecuente (incidencia aproximada de 1-2 casos/100.000 habitantes/año; 15-20% de las leucemias del adulto) que se engloba dentro de un grupo común de enfermedades tumorales denominado *síndromes mieloproliferativos crónicos*. Este grupo de enfermedades se caracteriza por presentar una proliferación clonal de la célula madre hematopoyética que afecta a las tres series (leucocitos, eritrocitos y plaquetas). En concreto la LMC se caracteriza por un aumento predominante de la serie granulocítica, encargada de la producción

de los leucocitos. La edad de presentación se sitúa entre la tercera y la sexta décadas de la vida, siendo una enfermedad rara en niños y ancianos.

La LMC no tiene una causa definida, aunque algunos casos se han relacionado con la exposición a radiaciones o determinados productos químicos.

3.2.2. Patogenia

El desarrollo de una LMC se asocia de manera casi invariable a la presencia del cromosoma Philadelphia (Phi) en las células medulares. Este cromosoma se produce como consecuencia de la translocación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22 (**Figura 5**). Como consecuencia de dicha translocación se genera una nueva proteína derivada de la fusión de los genes BCR y ABL. Esta nueva proteína confiere a la célula una resistencia a la apoptosis (muerte celular programada) a través de la activación de diversas proteínas dependientes de *quinasas* implicadas en el ciclo celular.

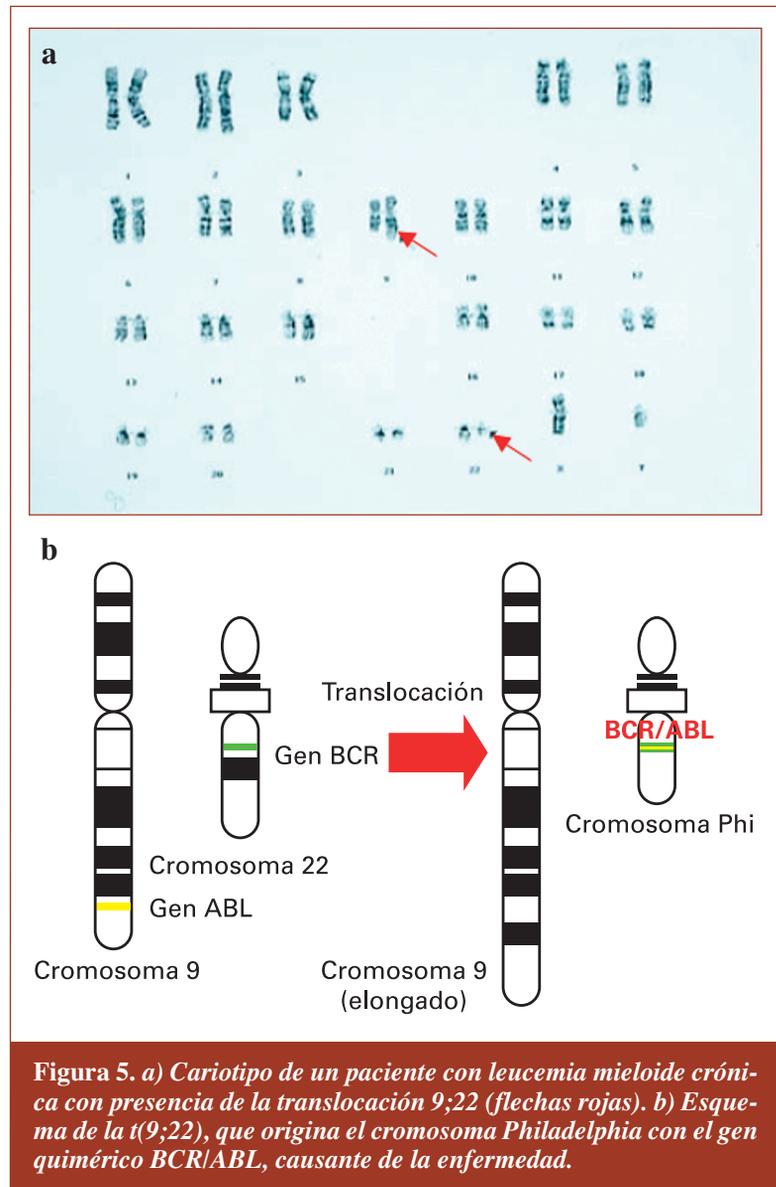


Figura 5. a) Cariotipo de un paciente con leucemia mieloide crónica con presencia de la translocación 9;22 (flechas rojas). b) Esquema de la t(9;22), que origina el cromosoma Philadelphia con el gen quimérico BCR/ABL, causante de la enfermedad.

3.2.3. Manifestaciones clínicas

Se distinguen tres fases diferentes en la evolución de la LMC: crónica, acelerada y crisis blástica (**Figura 6**).

La fase inicial, de varios años de duración, cursa inicialmente con escasas manifestaciones clínicas. Conforme evoluciona en el tiempo,

se produce una paulatina aparición de astenia, anorexia, pérdida de peso y, típicamente, unas molestias en la zona izquierda del abdomen, con sensación de digestiones pesadas, producidas por el gran aumento de tamaño del bazo, que puede comprimir el estómago y otros órganos abdominales.

La fase de aceleración, de pocos meses de duración, cursa con síntomas sistémicos más



Figura 6. Evolución clínica natural de la LMC.

pronunciados, al tiempo que aumenta la proporción de elementos inmaduros en la sangre y en la médula ósea.

Se denomina *crisis blástica* al período final en el que se observa una transformación hacia una leucemia aguda.

Ante la sospecha de una leucemia mieloide crónica, se debe realizar una punción de la médula ósea, en la que se observará un importante predominio de la serie granulocítica, aunque con células en todos los estadios evolutivos, lo que la diferencia de las leucemias agudas, en las que sólo se observan células inmaduras. El examen de la médula ósea debe incluir de forma imprescindible la realización de un estudio genético, donde se demostrará la existencia del cromosoma Phi. Cuando se presenta la sospecha de una leucemia mieloide crónica también se realiza la reacción citoquímica de la *fosfatasa alcalina* granulocitaria. Esta reacción permite diferenciar los aumentos de leucocitos producidos por la leucemia mieloide crónica (en este

caso, la *fosfatasa alcalina* granulocitaria es inexistente) de los producidos por otras causas, principalmente las infecciones severas (en este caso, la *fosfatasa alcalina* granulocitaria se encuentra elevada).

3.2.4. Tratamiento de la LMC

El objetivo inicial del tratamiento es la normalización del recuento leucocitario (respuesta hematológica), mientras que el objetivo final debe ser alcanzar la remisión citogenética, esto es, no detectar la presencia del cromosoma Phi ni la del complejo quimérico BCR/ABL en la médula ósea.

La **Tabla 7** recoge las principales armas terapéuticas empleadas en el tratamiento de la LMC.

El tratamiento inicial se realizaba clásicamente con busulfan y posteriormente hidroxiurea por vía oral, seguido de interferón administrado por



NOTA

- Con frecuencia, el diagnóstico de la leucemia mieloide crónica se realiza al hacer análisis de rutina. En estos casos, en el hemograma se observa un aumento de la cifra de leucocitos, a veces por encima de 100.000/mm³, siendo los valores normales en el adulto sano de 5.000-10.000 leucocitos/mm³.

TABLA 7

TRATAMIENTO DE LA LMC EN FASE CRÓNICA

Fármaco	Dosis inicial	Ruta	Efectos secundarios	Indicación	Respuesta
Busulfán (Bulsivex [®] , Busulfano Allen [®])	4 mg/día	v.o.	Mielosupresión, fibrosis pulmonar, hiperpigmentación cutánea, ginecomastia, convulsiones	Tratamiento clásico, superado en la actualidad por el resto	Hematológica
Hidroxiurea (Hydrea [®])	1,5-3 g/día	v.o.	Mielosupresión, náuseas y vómitos, úlceras cutáneas	Tratamiento citorreductor inicial en la fase crónica (hasta normalización del recuento leucocitario)	Hematológica (> 80%)
Interferón- α (Roferon [®] , Introna [®])	3-5 x 10 ⁶ U/día	s.c.	Cuadro pseudogripal, mialgias, mielosupresión, hipertransaminasemia	Era el tratamiento de primera línea en los pacientes no candidatos a TMO o sin donante compatible	Citogenética mayor (30-40%) Citogenética completa (10%) Molecular: raro
Citarabina (Citarabina Farmacia [®])	20 mg/m ² /día; 10 días/mes	v.o.	Mielosupresión, náuseas y vómitos, rash cutáneo	Asociado al interferón	Podría aumentar ligeramente la respuesta al interferón
Imatinib mesilato (Glivec [®])	400 mg/día	v.o.	Mielosupresión, náuseas/vómitos, retención hídrica, artralgias	Tratamiento de primera elección en la actualidad	Citogenética completa (75%)* Molecular (39%)*

v.o.: vía oral; s.c.: subcutáneo; TMO: trasplante de médula ósea

*Respuesta a los 12 meses de tratamiento

Respuesta citogenética mayor: presencia < 35% de metafases Phi+ en el estudio citogenético

Respuesta citogenética completa: ausencia de metafases Phi+ en el estudio citogenético

Respuesta molecular: reducción ≥ 3 logaritmos de los niveles del transcrito BCR/ABL con respecto al basal (mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, PCR)

vía subcutánea. Con esta estrategia es frecuente la obtención de una respuesta hematológica e incluso cierto grado de respuesta nivel citogenético, si bien la desaparición del cromosoma Phi era excepcional. Por ello, en los pacientes jóvenes con donante de médula ósea compatible está indicada la realización de un trasplante alogénico de médula ósea, dado que éste era el único tratamiento curativo. Además, está demostrado que los resultados del trasplante en la LMC son superiores cuando éste se realiza de manera temprana (dentro del primer año tras el diagnóstico). En los pacientes diagnosticados en

fases avanzadas de la enfermedad estaba indicada la iniciación de tratamientos quimioterápicos más agresivos.

Sin embargo, el tratamiento de la LMC ha sufrido una revolución con la aparición del imatinib mesilato (Glivec[®]). Se trata de un fármaco que actúa de manera específica bloqueando la actividad *tirosin-quinasa* ligada al complejo BCR/ABL, impidiendo la proliferación del clon leucémico (Figura 7).

El imatinib mesilato está autorizado como tratamiento de primera línea en LMC en fase crónica, acelerada o crisis blástica, asociándose



RECUERDE

- El imatinib mesilato (Glivec®) es el primero de una familia de fármacos con un mecanismo de acción completamente diferente a los antitumorales clásicos, dirigido específicamente contra el mecanismo fisiopatológico que origina la LMC.

a una tasa de repuestas muy elevada, lográndose una remisión citogenética y molecular en un importante porcentaje de pacientes. Aunque no

existen muchos datos acerca de la duración de las respuestas a largo plazo, en la actualidad se está replanteando el papel de trasplante de médula ósea en la LMC, siendo cada vez más frecuente esperar hasta que aparece una resistencia al imatinib. El tratamiento en la fase crónica se inicia con una dosis estándar de 400 mg/día en una sola toma, llegándose a doblar la dosis al cabo de 6-12 meses en caso de no obtenerse una respuesta completa (Figura 8). La toxicidad de este fármaco es principalmente hematológica (anemia, leucopenias y trombopenias), por la mielosupresión que puede producir. Entre los efectos adversos no hematológicos destacan por su frecuencia la náuseas (aparecen aproximadamente en el 70% de los pacientes) y la retención hídrica con aparición de edemas (hasta en el 60% de los pacientes) y que generalmente se resuelve con tratamiento diurético. También son frecuentes los calambres musculares, las artralgiás o la aparición de rash cutáneo.

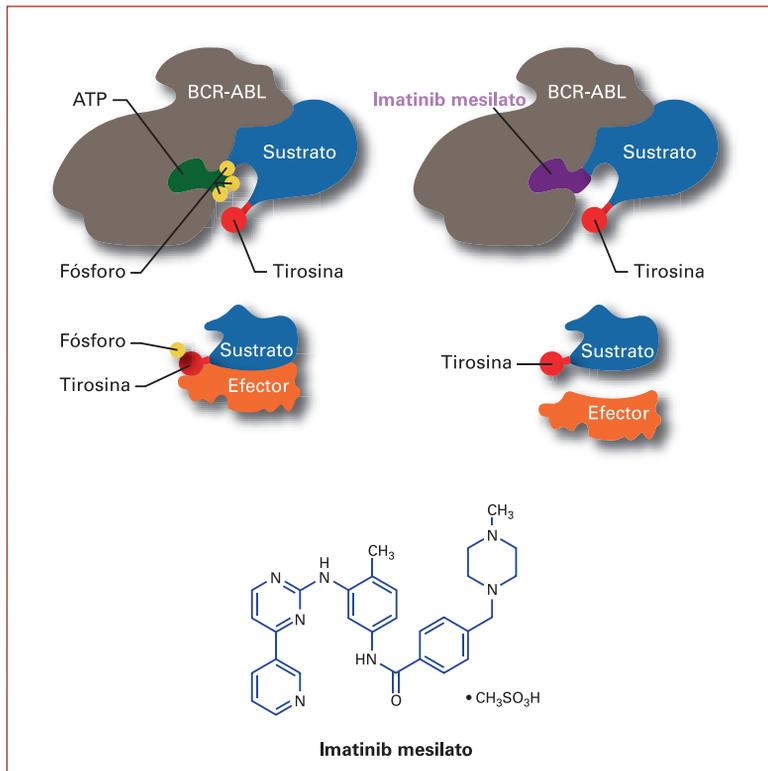


Figura 7. Mecanismo de acción del imatinib mesilato (Glivec®). Esta molécula bloquea de manera selectiva el sitio de unión del ATP a la proteína BCR-ABL. De este modo, la fosforilación de los sustratos se ve inhibida, impidiendo el crecimiento de la célula leucémica.

3.3. Leucemia linfática crónica

3.3.1. Epidemiología

La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad caracterizada por presentar un acúmulo de linfocitos en la sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y bazo. En su forma típica, está constituida por linfocitos de pequeño tamaño de aspecto maduro. Parece que

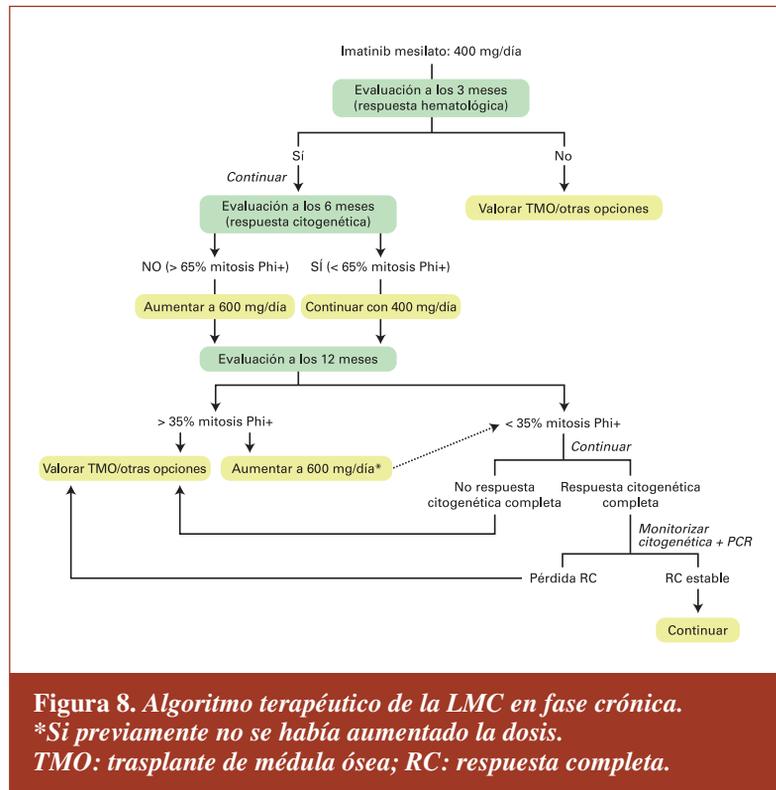
el acúmulo de estas células no es secundario a un aumento de su producción, como ocurre en muchas enfermedades tumorales, sino a que estos linfocitos atípicos tienen una vida media más larga. La LLC es la leucemia más frecuente en los países occidentales, suponiendo aproximadamente el 30% de todas las leucemias. Afecta sobre todo a personas de sexo masculino por encima de 60 años, y su incidencia aumenta conforme aumenta la edad. Aproximadamente un 10% de los pacientes con LLC son menores de 50 años, siendo extraordinaria por debajo de los 40 años. En el 95% de los casos, los linfocitos patológicos tienen un fenotipo B, mientras que en el 5% de los casos se trata de linfocitos T.

La causa de la leucemia linfática crónica todavía no está esclarecida. Así como en otras leucemias existe una relación clara con radiaciones o sustancias químicas capaces de inducir su desarrollo, en la leucemia linfática crónica no se ha podido demostrar esta relación.

3.3.2. Manifestaciones clínicas

Muchas veces la enfermedad no produce síntomas y es detectada de forma casual mediante unos análisis de rutina. Al realizar el conteo diferencial leucocitario en el hemograma se observa un aumento importante en el número de linfocitos. Cuando la enfermedad produce síntomas, con frecuencia el paciente presenta fiebre, ganglios aumentados de tamaño (adenopatías), astenia, sudoración profusa de predominio nocturno y pérdida de apetito.

Ante la sospecha de una leucemia linfática crónica, se recomienda realizar un estudio de



la médula ósea. La ocupación de la médula por linfocitos con unas características propias de esta enfermedad permite llegar al diagnóstico. Si la afectación de la médula ósea es importante, puede condicionar una disminución en la producción de los eritrocitos o de las plaquetas que provoca una anemia o una trombopenia en la sangre periférica. El estudio se debe completar con una TAC para ver la extensión de la enfermedad en los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo.

Además, mediante el análisis inmunofenotípico y citogenético de la médula ósea pueden conocerse determinados parámetros con valor pronóstico que pueden ayudar a predecir el comportamiento de la enfermedad (carácter más o menos agresivo), ya que el curso de la enfermedad es muy variable. Mientras que en algunos casos la enfermedad es indolente y la supervivencia es superior a los 10 años, algunos pacientes presentan una evolución rápidamente



RECUERDE

- En los estadios iniciales de la enfermedad, en pacientes asintomáticos sin marcadores de mal pronóstico, el planteamiento inicial más empleado es la abstención terapéutica, realizando, eso sí, un seguimiento clínico y analítico estrecho para vigilar la evolución de la enfermedad, comprobando su carácter estable o progresivo.

progresiva, con una supervivencia inferior a los 2-3 años.

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad. Existen casos con igual supervivencia que la de una persona de su misma edad sin leucemia linfática crónica. Sin embargo, en otros estadios más avanzados, dependiendo de los factores pronósticos, la supervivencia puede ser considerablemente inferior. La supervivencia también dependerá de las complicaciones que puedan surgir en el curso de esta leucemia. Las más frecuentes son las infecciones debidas a que la propia enfermedad produce una disminución de la inmunidad, pero también secundarias a la reducción de las defensas del organismo por los tratamientos aplicados. Otras complicaciones son los procesos autoinmunes (anemia hemolítica), la aparición de otras enfermedades tumorales (por ejemplo: melanoma y cáncer de pulmón) y la transformación de la leucemia linfática crónica a otro tipo de síndrome linfoproliferativo más agresivo.

3.3.3. Tratamiento de la LLC

En caso de existencia al diagnóstico o aparición a lo largo del curso de la enfermedad de sintomatología clínica derivada de la LLC (fiebre, sudoración profusa, pérdida de peso, etc.), desarrollo de anemia o trombocitopenia, progresión de la enfermedad hacia estadios más avanza-

dos, o en el caso de objetivarse un tiempo de duplicación linfocitaria inferior a 6 meses, está indicada la iniciación de tratamiento frente a la LLC. Últimamente, la presencia de marcadores pronósticos, como las alteraciones cromosómicas, o la expresión de determinados fenotipos por parte de los linfocitos atípicos también son considerados a la hora de plantearse la iniciación del tratamiento.

Las características de los principales fármacos empleados en el tratamiento de primera línea de la

LLC aparecen recogidas en la **Tabla 8**.

Aunque el clorambucilo ha sido durante muchos años la primera opción terapéutica frente a la LLC, hoy en día se ha visto superada en términos de eficacia por los fármacos derivados de los análogos de las purinas, especialmente la fludarabina. Los análogos de las purinas impiden la correcta síntesis del ADN, proceso fundamental en los mecanismos de la división celular. La fludarabina (Beneflur®) está disponible tanto por vía endovenosa como oral. Los principales efectos secundarios son la mielotoxicidad (anemia, leucopenia, trombopenia), de carácter acumulativo, así como el incremento del riesgo de infecciones por oportunistas. El tratamiento oral se asocia a toxicidad gastrointestinal, principalmente náuseas/vómitos y diarrea, hasta en el 30% de los pacientes, si bien suele ser de carácter leve y es raro que obliguen a la suspensión del tratamiento.

Como tratamiento de segunda línea, en caso de refractariedad o recaídas de la enfermedad, es útil la utilización de regímenes de poliquimioterapia, como por ejemplo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) o FMC (fludarabina, mitoxantrona y ciclofosfamida). Desde hace poco se dispone también de un anticuerpo monoclonal, anti-CD52 (alemtuzumab, Mabcampath®) (**Figura 9**), antígeno que se expresa en la mayoría de los linfocitos neoplásicos, aprobado para el tratamiento de pacientes con LLC que han recibido previamente agentes

alquilantes y que no responden a la fludarabina o con una respuesta de muy corta duración. Tanto este anticuerpo monoclonal como el anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) deben administrarse con premedicación con antihistamínicos y paracetamol, debido a la elevada incidencia de reacciones alérgicas y febriles durante su infusión. También los pacientes que han recibido tratamiento con anti-CD52 deben seguir profilaxis antibiótica, así como una estrecha vigilancia, debido a la intensa inmunosupresión que provoca este fármaco.

Por último, el trasplante de médula ósea es otra opción terapéutica en la LLC. Las indicaciones de un trasplante de médula en la LLC no están aceptadas de manera uniforme, siendo imprescindible la valoración individual caso por caso. El trasplante alogénico es la úni-



RECUERDE

- Mientras un paciente se encuentra en tratamiento con fludarabina, se recomienda seguir profilaxis antiinfecciosa, siendo el cotrimoxazol el antibiótico más utilizado. También, especialmente al inicio del tratamiento, es importante asegurar una buena hidratación del paciente y administrar uricosúricos (alopurinol generalmente) para prevenir el desarrollo de un síndrome de lisis tumoral.

ca opción curativa de la enfermedad, pero tiene una importante morbi-mortalidad asociada. En este sentido, la utilización de acondicionamientos no mieloablativos (mini-trasplantes), con menos toxicidad inicial, puede suponer un avan-

TABLA 8

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA LLC

Fármaco	Dosis	Ruta	Efectos secundarios	Indicación
Clorambucilo (Leukeran®)	0,07-1 mg/kg/día 0,4-0,8 mg/kg cada 15-30 días	v.o.	Mielosupresión, rash, fibrosis pulmonar, posible leucemógeno	Tratamiento clásico de primera línea, asociado a corticoides. Hoy superado por fludarabina*
Ciclofosfamida (Genoxal®)	50-150 mg/día 750 mg/m ² cada 2-4 semanas	v.o. i.v.	Mielosupresión, náuseas y vómitos, alopecia, cistitis hemorrágica, cardiotoxicidad (dosis altas)	Alternativa clásica al clorambucilo como monoquimioterapia oral*
Fludarabina (Beneflur®)	40 mg/m ² /día x 5 días cada 4 semanas 25 mg/m ² /día x 5 días cada 4 semanas	v.o. i.v.	Mielotoxicidad acumulativa, inmunosupresión, náuseas/vómitos, diarrea (vía oral)	Hoy en día, tratamiento de primera elección*

v.o.: vía oral; i.v.: endovenoso

*Al iniciar el tratamiento, asociar abundantes líquidos, bicarbonato oral y alopurinol (300 mg/día) como prevención del síndrome de lisis tumoral

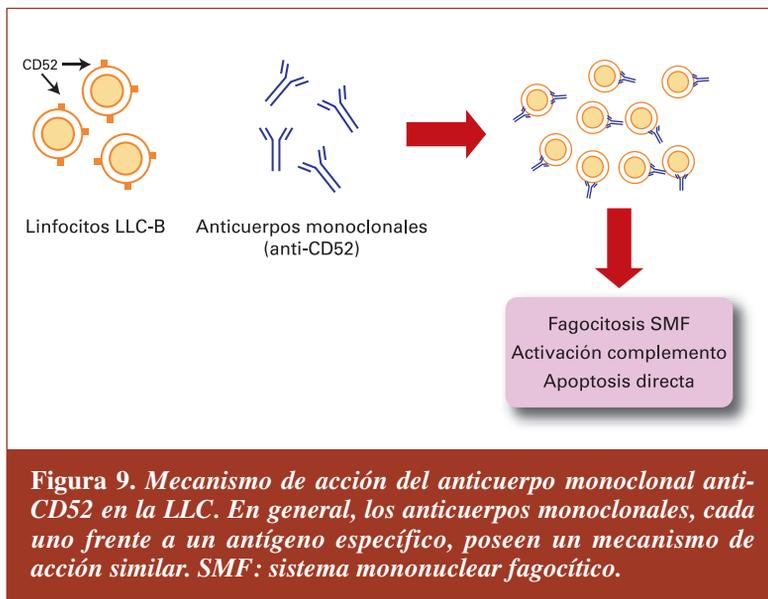


Figura 9. Mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal anti-CD52 en la LLC. En general, los anticuerpos monoclonales, cada uno frente a un antígeno específico, poseen un mecanismo de acción similar. SMF: sistema mononuclear fagocítico.

ce. Por el contrario, el autotrasplante de médula ósea, con baja morbi-mortalidad, no es curativo, pero puede permitir estabilizar la enfermedad durante períodos prolongados.

3.4. Leucemia aguda mieloblástica

3.4.1. Epidemiología

La leucemia aguda mieloblástica (LAM), también denominada *no linfoblástica*, consiste en la proliferación tumoral de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución de la producción de las células sanguíneas normales (disminución de los leucocitos, hemáties y plaquetas). A diferencia de la LMC, en las leucemias mieloblásticas agudas existe un trastorno clonal de los blastos que les impide diferenciarse, aunque continúan proliferando. En consecuencia, aparece un acúmulo de blastos en el interior de los huesos.

La LAM es la leucemia aguda más frecuente en el adulto (picos de incidencia máxima a los 25-30 años y a los 60-70 años), con una incidencia similar en ambos sexos.

El origen de la enfermedad se desconoce, pero existen algunos factores asociados a su desarrollo: radiaciones, productos químicos, medicamentos, factores genéticos, virus, etc. También algunas cromosopatías se asocian con un aumento en la incidencia de LAM, como por ejemplo el síndrome de Down o la anemia de Fanconi.

3.4.2. Clasificación

La clasificación más empleada es la propuesta por el grupo cooperativo FAB, de carácter morfológico, que

se basa en las características citológicas de las células leucémicas que se observan con la utilización de diversas tinciones (**Tabla 9**).

Otras herramientas muy útiles para la identificación del subtipo de LAM son el análisis inmunofenotípico de los diferentes marcadores de membrana y el análisis citogenético y molecular, ya que algunos subtipos de LAM se asocian de manera característica con determinadas anomalías.

3.4.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la LAM pueden derivarse de la propia enfermedad y, como en muchas otras enfermedades tumorales, originar un cuadro de fiebre, cansancio y debilidad con pérdida de apetito y de peso. También los síntomas pueden ser secundarios a la invasión de la médula ósea por las células leucémicas. Esto puede dar lugar a una disminución de los hemáties, lo que produce anemia, a una disminución de la producción de los leucocitos normales, lo que genera una mayor tendencia a sufrir infecciones, y a una disminución de las plaquetas, produciéndose hemorragias más o menos intensas. La invasión por las células leucémicas del interior de

TABLA 9

TIPOS DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL GRUPO FAB

Tipo LAM	Morfología	Frecuencia	Características especiales
M0	Indiferenciada	2-5%	Pronóstico desfavorable
M1	Sin maduración	15-20%	
M2	Con maduración	25-30%	t(8;21) en ocasiones, asociando un pronóstico favorable
M3	Promielocítica	10-15%	t(15;17) casi en el 100% de los casos. Granulación característica de los blastos (bastones de Auer)
M4	Mielomonocítica	25-30%	Mayor frecuencia de infiltración meníngea Si presencia de inv(16), asocia eosinofilia y pronóstico favorable
M5	Monocítica	10-15%	Mayor frecuencia de infiltración meníngea
M6	Eritroblástica	3-4%	Pronóstico desfavorable
M7	Megacarioblástica	1%	Pronóstico desfavorable

los huesos produce también dolor óseo espontáneo o a la presión, que es muy frecuente en los niños, llegando a confundir en ocasiones con enfermedades reumáticas. Además, las células leucémicas pueden invadir otros órganos distintos de la médula ósea; entonces puede observarse un crecimiento de los ganglios linfáticos o del bazo, un crecimiento de las encías o una afectación del sistema nervioso central.

El diagnóstico de la LAM con frecuencia se sospecha por los síntomas que produce (hemorragias, palidez intensa, infecciones, fiebre elevada...). La confirmación del diagnóstico se realiza mediante análisis de sangre y punción de la médula ósea. Además del análisis morfológico de la médula ósea, es imprescindible la realización de unos análisis de citometría de flujo, cariotipo y biología molecular para el diagnóstico exacto de cada uno de los subtipos de leucemia mieloblástica aguda y para predecir la respuesta individual al tratamiento. En los casos de LAM monocítica (M4 y M5) hay que estudiar el líquido cefalorraquídeo para analizar si existe afectación del sistema nervioso central por la leucemia.

3.4.4. Tratamiento

Dado que la presentación de la LAM es súbita y rápidamente progresiva, sin tratamiento prácticamente la totalidad de los enfermos fallecen en pocos días o semanas como consecuencia del fracaso hematopoyético, principalmente por el desarrollo de infecciones o hemorragias.

El tratamiento de la LAM incluye, por un lado, una serie de medidas generales y, por otra parte, un tratamiento antitumoral específico.

Las medidas generales están dirigidas a mejorar el estado general del enfermo antes, durante y después de haber recibido el tratamiento quimioterápico. Incluyen la profilaxis de procesos infecciosos (uso de antibióticos profilácticos, especialmente quinolonas y antifúngicos, y establecimiento de diversas medidas de aislamiento). También es importante el mantenimiento de una adecuada hidratación con alcalinización de la orina para evitar un fallo renal que puede aparecer cuando se inicia la quimioterapia como consecuencia de la destrucción tumoral (el denominado *síndrome de lisis tumoral*). En

este sentido, destaca la reciente aparición de una molécula, rasburicasa (Fasturtec®), que previene de manera muy eficaz la hiperuricemia que se produce en este contexto.

Por otra parte, el tratamiento de quimioterapia en la LAM resulta muy agresivo, siendo frecuente la aparición de complicaciones, en ocasiones severas, que requieren tratamiento. Por su frecuencia, destacan los procesos infecciosos. A pesar de que se realice una buena prevención, casi todos los enfermos acaban presentando alguna infección. En esos casos, habrá que realizar un tratamiento antibiótico endovenoso de amplio espectro, siendo también importante la administración de factores de crecimiento hematopoyético (principalmente G-CSF, Neupogen® o Granocyte®) para reducir en lo posible los períodos de aplasia, en los que el enfermo tiene disminuidos sus leucocitos. Para evitar las hemorragias derivadas de la bajada del recuento plaquetario inducida por los tratamientos, está indicada la transfusión de concentrados de plaquetas, así como la transfusión de concentrados de hematíes cuando disminuya la cifra de hemoglobina.

El tratamiento de la LAM sigue siendo hoy en día la quimioterapia endovenosa. Se diferencian dos fases durante el mismo: la inducción de la remisión de la enfermedad y la consolidación y mantenimiento de la misma.

En la inducción a la remisión los fármacos más comúnmente empleados es la combinación de arabinósido de citosina (Ara-C) + antraciclina (daunoblastina o idarrubicina). Generalmente, la duración del tratamiento es de alrededor de 7 días, y las dosis a administrar se calculan de forma individual dependiendo de la edad y la superficie corporal de cada paciente.

Al mismo tiempo, en los casos de LAM M4 o M5 está indicada la realización de profilaxis del SNC (incluso si la punción lumbar al diagnóstico resultó negativa).

Al recuperarse de la aplasia postratamiento (aproximadamente 4 semanas tras la administración del tratamiento) se realiza una reevaluación de la enfermedad con una nueva punción esternal o en cresta ilíaca para analizar la médula ósea. Se entiende por *remisión completa morfo-*

lógica la disminución del componente blástico medular por debajo del 5%, si bien el estudio inmunofenotípico, citogénético y molecular es imprescindible para la detección de enfermedad mínima residual. Con el esquema clásico, mencionado anteriormente, la tasa de remisiones completas logradas oscila entre el 50 y el 75%, siendo los resultados peores en los pacientes mayores de 60 años.

Si no se ha obtenido una remisión completa con un ciclo de tratamiento, es preciso realizar un nuevo tratamiento de inducción a la remisión con las mismas drogas o con diferentes fármacos, en función del grado de respuesta obtenida.

En caso de obtenerse una respuesta completa, si no se continuara con ningún tratamiento, el 90% de los pacientes recaerían en pocos meses. Por tanto, es necesario continuar con algún tipo de tratamiento postremisión. En esta situación, el abanico de opciones terapéuticas se amplía, debiendo individualizarse el tratamiento en función de diversos factores, como la edad, la disponibilidad de un donante compatible o la existencia de factores pronósticos adversos (por ejemplo: las leucemias secundarias a hemopatías previas o tratamiento quimiorradioterápico previo, la existencia de anomalías cariotípicas de mal pronóstico, el tiempo requerido para obtener una remisión completa). No es el objetivo de este curso entrar en detalle en las indicaciones de cada una de las opciones, por lo que sólo nos limitaremos a mencionarlas. Las posibles opciones incluyen la realización de una quimioterapia de consolidación/intensificación, la realización de un autotrasplante o incluso un trasplante alogénico, bien de un donante familiar o de un donante no relacionado.

3.4.5. Leucemia promielocítica (M3): un caso particular

La LAM promielocítica (M3) constituye una variedad particular dentro de las LAM debido a sus características clínicas, a su patogenia y a su tratamiento.

Clínicamente, suele afectar a individuos más jóvenes que la media, y en su cuadro clínico destaca la alta frecuencia con la que se acompaña de una coagulación intravascular diseminada (CID) como consecuencia de la activación de la coagulación y consumo de factores de la misma por el contenido de los gránulos de los promielocitos tumorales.

En su patogenia hay que resaltar, que al igual que ocurría con la LMC, existe una alteración cromosómica presente en casi el 100% de los casos: la translocación entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 ($t[15q;17q]$). Como consecuencia de dicha translocación se produce un nuevo gen de fusión en el cromosoma 15, el gen PML-RARA, que da lugar a una nueva proteína que bloquea la diferenciación de los promielocitos (**Figura 10**). La detección molecular mediante técnicas de PCR del ARN quimérico del gen PML-RARA resulta muy útil para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta a los tratamientos.

En cuanto al tratamiento, la particularidad de la LAM-M3 reside en la utilidad de un derivado de la vitamina A: el ácido transretinoico (ATRA). El ATRA induce una diferenciación normal de los promielocitos patológicos, empleándose en la actualidad, junto a la quimioterapia, en el tratamiento de inducción de la leucemia aguda promielocítica, y posteriormente como tratamiento de mantenimiento. La utilización del ATRA (Vesanoid®) ha contribuido en gran medida, no sólo al incremento de la tasa de curaciones de esta enfermedad, sino que además disminuye la incidencia de complicaciones al iniciar el tratamiento quimioterápico, ya que anteriormente la destrucción tumoral producida por la quimioterapia en ocasiones agravaba la CID, debido a

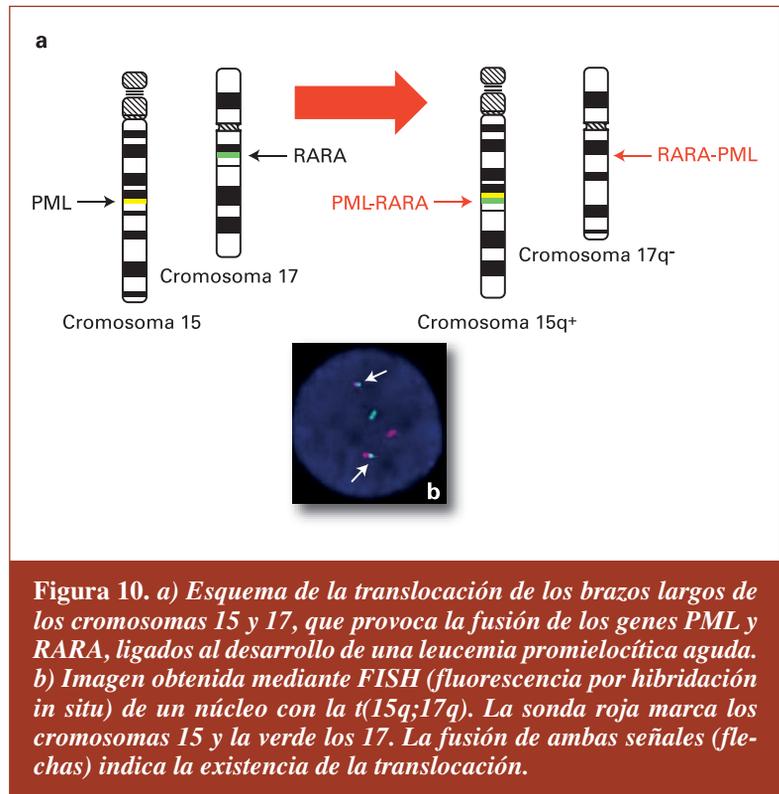


Figura 10. a) Esquema de la translocación de los brazos largos de los cromosomas 15 y 17, que provoca la fusión de los genes PML y RARA, ligados al desarrollo de una leucemia promielocítica aguda. b) Imagen obtenida mediante FISH (fluorescencia por hibridación in situ) de un núcleo con la $t(15q;17q)$. La sonda roja marca los cromosomas 15 y la verde los 17. La fusión de ambas señales (flechas) indica la existencia de la translocación.

la liberación masiva del contenido granular de los promielocitos atípicos destruidos. La administración del ATRA es por vía oral, repartido en dos dosis. Aunque la toxicidad es poco frecuente, durante el tratamiento de mantenimiento que incluye ciclos trimestrales con ATRA, se ha descrito la aparición de un cuadro consistente en aumento de la permeabilidad capilar, con edemas, fiebre, aparición de infiltrados pulmonares (con posible distrés respiratorio) y alteraciones neurológicas, conocido como *síndrome ATRA*. En caso de desarrollar un síndrome ATRA, cuya fisiopatología no es bien conocida, se recomienda la suspensión del fármaco y la administración de corticoides (generalmente dexametasona).

3.4.6. Nuevas terapias en la LAM

Para el tratamiento de LAM refractarias o en recaída, se dispone desde hace poco tiempo

de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de membrana CD33, presente en los precursores mieloides.

El anticuerpo anti-CD33 (gemtuzumab ozogamicina, Mylotarg[®], todavía no comercializado en España) ha demostrado eficacia en el tratamiento en monoterapia o acompañado de antraciclinas en la LAM, resultando especialmente útil en pacientes cuya situación clínica no permite la administración de quimioterapia agresiva. Su administración es intravenosa en dos dosis de 9 mg/m² separadas por 14 días, con la premedicación que requieren la mayoría de los anticuerpos monoclonales para evitar reacciones adversas con su administración. Su principal toxicidad es la hematológica, ya que al destruir las células CD33+ provoca aplasias prolongadas de manera prácticamente invariable.

3.5. Leucemia aguda linfoblástica

3.5.1. Consideraciones generales

Al igual que ocurría con la LAM, las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) consisten en la proliferación incontrolada de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea. Su progresiva acumulación produce una disminución de los leucocitos, hematíes y plaquetas. Estas células inmaduras se denominan *linfoblastos*, ya que son las células precursoras de los linfocitos. La LAL es una entidad que afecta con frecuencia a los niños, aunque no son exclusivas de esta edad. Dos tercios de los pacientes a los que se diagnostica una LAL son niños, suponiendo el 75% de las leucemias agudas infantiles, mientras que sólo constituyen el 20% de las leucemias agudas del adulto.

Nuevamente, el origen de la enfermedad se desconoce, pero existen algunos factores asociados a su desarrollo: radiaciones, productos químicos, medicamentos, factores genéticos, virus, etc.

Las manifestaciones clínicas de la LAL son bastante semejantes a las comentadas para la LAM, si bien en el caso de las leucemias linfoblásticas es más frecuente encontrar afectación del sistema nervioso central.

El proceso diagnóstico también es similar para ambos tipos de leucemias agudas, siendo imprescindible la realización de un medulograma, así como un estudio inmunofenotípico, y citogenético de la médula ósea. Mediante la combinación del estudio morfológico y de los antígenos de membrana de las células tumorales se diferencian los distintos subtipos de LAL: de estirpe B (Pre-pre-B, Pre-B, B) o de estirpe T (Pre-T, tímica cortical, tímica madura).

Ante el diagnóstico de una LAL, también es obligada la realización de una punción lumbar para descartar la existencia de infiltración del sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento de una LAL consiste básicamente en poliquimioterapia endovenosa, junto con las medidas generales de soporte ya comentadas en el apartado de la LAM, y que son comunes para todas las leucemias agudas.

3.5.2. Tratamiento

El tratamiento se divide en cuatro fases: inducción a la remisión, consolidación o intensificación, profilaxis del SNC y mantenimiento.

La inducción a la remisión consiste en administrar una combinación de fármacos con la intención de alcanzar la remisión completa de la enfermedad en la evaluación tras la recuperación de la aplasia. Las pautas más habituales de quimioterapia consisten en la combinación de vincristina, *asparaginas*, daunorrubicina y prednisona o metil-prednisolona, si bien la intensidad del tratamiento puede variar en función del riesgo de la leucemia: estándar, intermedio o alto, según la presencia de diversos factores pronósticos (**Tabla 10**).

Tras la obtención de una remisión completa, se continúa con la administración de diferentes esquemas de tratamiento quimioterápico con el objetivo de reducir al máximo la posible enfermedad mínima residual. Una vez más, se utilizan pautas distintas dependiendo del riesgo de la leucemia.

TABLA 10

FACTORES PRONÓSTICOS EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS

	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable
Edad	Niños: 1-9 años	Niños: <1 año o ≥ 10 años
	Adultos: 16-30 años	Adultos: > 30 años
Leucocitos	< 50×10^9 (niños)	$\geq 50 \times 10^9$ (niños)
	< 25×10^9 (adultos)	$\geq 25 \times 10^9$ (adultos)
Citogenética	Hiperdiploidías	Hipodiploidías
	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
Blastos en m.o. el día +14 del tratamiento	< 5%	> 25%
Remisión completa en 4 semanas	Sí	No

Durante la inducción y la consolidación se debe realizar al mismo tiempo tratamiento sobre el SNC. Antiguamente, este tratamiento consistía en radioterapia holocraneal; sin embargo, la toxicidad neurológica a medio-largo plazo era considerable. Hoy en día, lo más frecuente es la administración intratecal de metotrexato, Ara-C e hidrocortisona (10-12 dosis).

El tratamiento de mantenimiento se prolonga durante aproximadamente 2 años, y consiste en la administración diaria de mercaptopurina oral (alrededor de 50 mg/m^2) y la inyección intramuscular semanal de metotrexato (alrededor de 20 mg/m^2). Durante este tiempo se deben realizar revisiones frecuentes tanto para la detección temprana de posibles recidivas de la enfermedad como para evaluar la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento, principalmente leucopenia con neutropenia.

Con el tratamiento poliquimioterápico, la tasa de curaciones de la LAL infantil es del 60-70% (oscilando entre el 80 y el 40%, en función del riesgo), siendo los resultados inferiores en los adultos. Por ello, en las situaciones de alto riesgo, asociadas con un peor pronóstico, puede estar indicada la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos,

incluso tras obtenerse la primera remisión completa.

En las LAL con presencia del cromosoma Phi, el imatinib mesilato (Glivec®) ha demostrado eficacia, si bien aún está por definir su papel en esta enfermedad.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Farreras-Rozman (ed.)**. Hematología. En: Medicina Interna. 14.ª edición. Barcelona: Harcourt 2000: 1917-1933.
- Forés R, Baldominos G, Pardo A, et al**. Sangre y líquidos corporales. En: Medimecum. 8.ª edición. Madrid: Luis F. Villa (ed.) 2003: 135-200.
- Giraldo P, Franco ME, Palomera L**. Guía clínica de actuación en LMC. Zaragoza: FEHHA 2003: 1-33.
- Harris M**. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004; **5**: 292-302.
- Marsh JCW, Ball SE, Darbyshire P, et al**. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003; **123**: 782-801.
- Martínez T, Francisco J, Pérez Sáenz MA, Fernández-Rañada JM**. Bases de la terapia anti-

neoplásica. En: *Terapia en Oncohematología*. 1.^a edición. Madrid: Harcourt 1997: 1-28.

Matutes E. Leucemia linfática crónica B. En: *Síndromes linfoproliferativos*. Madrid: Productos Roche SA, 1999: 107-110.

Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003: 132-152.

Rossi JF, Van Hoof A, De Boek K, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1260-1267.

Vives Corrons JL. Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: *Hematología Clínica*. 4.^a edición. Barcelona: Harcourt 2001: 105-129.

AGRADECIMIENTOS

A la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH), en cuyo fondo de imagen se han basado algunas de las figuras incluidas en este capítulo.



Casos Prácticos

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO. ANEMIAS. LEUCEMIA

Caso n.º 1

Mujer de 50 años, sin antecedentes personales médico-quirúrgicos de interés, que consulta por cuadro de cansancio generalizado de 3 meses de evolución, con dificultad para poder realizar sus tareas diarias. La paciente refiere un inicio paulatino de los síntomas, que se han agudizado en las últimas semanas, asociando además fragilidad capilar y ungueal. No ha presentado sintomatología hemorrágica aparente, si bien las menstruaciones son algo más abundantes de lo habitual. Hábito intestinal con tendencia al estreñimiento. No refería ninguna otra alteración en la anamnesis ni consumo de ninguna medicación de forma habitual. En la exploración física llamaba la atención una marcada palidez cutáneo-mucosa, así como una auscultación cardíaca ligeramente taquicárdica (110 latidos/minuto). El resto de la exploración física fue normal. El estudio analítico inicial demostró la existencia de una anemia moderada de 9,4 g/dl, con un VCM de 75 fL. La fórmula leucocitaria, así como el recuento plaquetar, se encontraba dentro de la normalidad. La morfología en sangre periférica mostraba evidente microcitos e hipocromía en los eritrocitos. La cifra de reticulocitos se encontraba notablemente disminuida (20.000/mm³).

Comentario: Se trata de una mujer de mediana edad que presenta una sintomatología compatible con un síndrome anémico de instauración progresiva, demostrándose en la analítica la existencia de una anemia moderada microcítica y arregenerativa. La causa más frecuente de anemia microcítica en nuestro medio es la ferropenia. Además, la existencia de fragilidad ungueal y capilar apoyan este diagnóstico.

En efecto, en la analítica se observaba un hierro sérico de 30 µg/dl (valores normales: 30-50 µg/dl), una capacidad de fijación de la transferrina de 390 µg/dl (valores normales: 150-250 µg/dl) y unos niveles plasmáticos de ferritina de 10 ng/ml (valores normales 25-280 ng/ml). Con el diagnóstico de anemia ferropénica se le indicó a la paciente iniciar tratamiento con hierro oral (sulfato ferroso, un comprimido diario antes del desayuno). Además, dada la edad de la paciente, se le recomendó la realización de una revisión ginecológica para descartar alguna alteración que pudiera justificar la aparición de la anemia.

Comentario: Tras confirmarse el diagnóstico de anemia ferropénica, se le indicó a la paciente tratamiento con la molécula de hierro de primera elección, por su mayor absorción intestinal. Al mismo tiempo, se inició el estudio del origen de la ferropenia, ya que tan importante es el tratamiento del déficit de hierro como el tratamiento de la causa que lo originó.

Un mes después, la paciente vuelve a la consulta para la realización de una analítica de control. Aporta informe ginecológico, sin que se hubiera encontrado ninguna alteración. En la anamnesis refería que el estreñimiento había aumentado, siendo las deposiciones de color negruzco. La analítica demostró una práctica normalización de los niveles de hemoglobina (11,8 g/dl) con presencia de una cifra de reticulocitos normales (65.000/mm³); sin embargo, la ferritina persistía baja (15 ng/ml). A la paciente se le recomendó continuar el tratamiento con hierro oral como venía realizando, y se solicitó la realización de un estudio endoscópico. La gastroscopia tan sólo mostró la existencia de una gastritis leve, sin signos de sangrado, mientras que en la colonoscopia se observó

una lesión ulcerada en ciego, con diagnóstico anatomopatológico de la biopsia realizada de adenocarcinoma de colon que no atravesaba la pared intestinal.

Comentario: La analítica de control al mes de iniciar el tratamiento con hierro mostraba la práctica normalización de la hemoglobina, con persistencia de una ferritina disminuida. El tratamiento con hierro debe mantenerse hasta lograr una normalización de los depósitos, no basta con alcanzar unos valores de hemoglobina normales. Lo habitual es observar, a los pocos días de iniciar el tratamiento, un marcado aumento de los reticulocitos (crisis reticulocitaria) como consecuencia del aumento de producción eritrocitaria por la médula ósea. A las pocas semanas, se ob-

servan ya incrementos de la hemoglobina, requiriéndose generalmente varios meses hasta la recuperación de los depósitos de hierro (ferritina). Por otra parte, la normalidad del estudio ginecológico (causa más frecuente de anemia ferropénica en la mujer en edad fértil) y la sintomatología gastrointestinal que refería la paciente (estreñimiento; la coloración negruzca de las heces es un efecto característico del hierro oral) enfocaron el estudio de la causa de la anemia hacia el tracto gastrointestinal. En este caso, dicho estudio permitió el diagnóstico temprano de una lesión maligna en el ciego. Con la extirpación quirúrgica consiguiente de la lesión, la causa de la anemia ferropénica estaría también resuelta.

Caso n.º 2

Varón de 60 años que consulta por que en un análisis de empresa le ha aparecido una leucocitosis con linfocitosis. El paciente se encuentra con un magnífico estado general, sin ningún tipo de síntoma. La exploración física resulta anodina. El hemograma muestra la existencia de una hemoglobina de 14,5 g/dl (valores normales: 14-18 g/dl), unas plaquetas de 270.000/mm³ (150.000-400.000/mm³) y una leucocitosis de 14.000/mm³ (4.500-10.000/mm³), con un 68% de linfocitos (20-50%). En la morfología de la sangre periférica se observaba una linfocitosis a expensas de linfocitos maduros con numerosas sombras de Gumprecht (que corresponden a linfocitos rotos).

Con la sospecha diagnóstica de LLC-B, se completó el estudio del paciente con la realización de un medulograma: infiltración del 60% por linfocitos maduros; fenotipo leucocitario: compatible con LLC-B (CD38 y ZAP-70 negativos); cariotipo en sangre periférica: normal 46 XY; TAC cervico-toraco-abdominal: ausencia de adenopatías y de organomegalias.

Con el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo crónico tipo leucemia linfática crónica B, estadio A de Binet, se le recomendó al paciente seguimiento periódico, sin requerir ningún tratamiento específico por el momento.

Comentario: El diagnóstico de una LLC a partir de una analítica de rutina es un hecho relativamente frecuente. En estos casos, es importante confirmar el diagnóstico y realizar un estudio de extensión de la enfermedad, así como analizar diversos marcadores pronósticos: por ejemplo, el cariotipo (el cariotipo normal o la delección en el cromosoma 13q se asocian con buen pronóstico, mientras que la trisomía del cromosoma 12 o alteraciones en el cromosoma 17 asocian un pronóstico desfavorable); o el inmunofenotipo leucocitario (la expresión de CD38 o de ZAP-70 por los linfocitos atípicos indica peor pronóstico).

En este caso, se trata de un estadio inicial de la enfermedad (sólo linfocitosis, sin adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia ni trombopenia), y sin marcadores pronósticos desfavorables, por lo que está indicada la abstención terapéutica, realizando controles analíticos periódicos para vigilar la evolución del recuento linfocitario.