

Son transformaciones neoplásicas que asientan predominantemente en los tejidos linfoides.

1. Características de los linfomas Hodgkin

HODGKIN

EPIDEMIOLOGIA

- Frecuencia
- Edad y sexo

1-3/10⁵

Dos picos: varones entre 15-35 años y mayores de 50.

ETIOLOGIA

- Desconocida (*Todo parece apuntar a un linaje B*) (MIR)
- VEB (50%): mononucleosis infecciosa x 3 (MIR).
- VIH: factor de riesgo para el desarrollo de LH.

A. PATOLOGICA

- Estirpe celular
- Comienzo
- Diseminación

Reed-Sternberg

Unifocal: adenopatía cervical (supradiaphragmática en el 80% de los casos) (MIR)
 Contigüidad linfática (MIR), hematogena más rara

ALTERACION de INMUNIDAD

- Celular (MIR). La humoral es normal hasta etapas avanzadas
- Linfopenia, inversión T4/T8; anergia cutánea
- Aumento de frecuencia de infecciones:

CLINICA

- Adenopatías



- Al momento del diagnóstico, la mayoría son asintomáticos
- Axiales o Centrípetas, elásticas e indoloras.
 1. Laterocervicales y/o supraclaviculares: presentación más frecuente.
 2. Mediastínicas: mujeres jóvenes con subtipo esclerosis nodular.
 3. Paraaórticos

- Síntomas generales

- Signo de Hoster: (2-5%). Duelen con la ingesta de alcohol (MIR).
- Frecuentes. Constituyen datos de agresividad y mal pronóstico.
 - ~Fiebre: Peel-Ebstein (ondulante)
 - ~Sudores nocturnos
 - ~Adelgazamiento

- Afectación extraganglionar

Rara

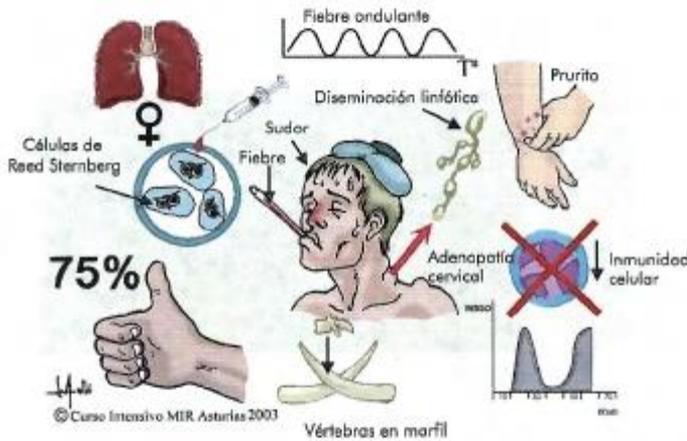
- Bazo, Hígado (cuando lo está el bazo), pulmón, piel, hueso (compresión medular)
- Médula ósea: (10%). En formas avanzadas
- Hueso: Subtipo esclerosis nodular (vértebras en marfil)
- Síndrome nefrótico (cambios mínimos), manifestaciones paraneoplásicas (Guillain-Barré, ...)
- Amiloidosis

- Prurito (MIR)

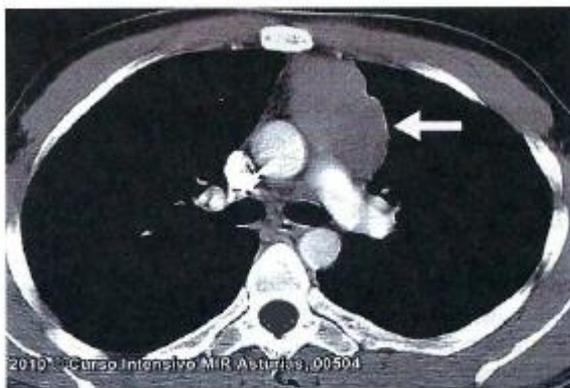
Frecuente (10% en el momento del diagnóstico). Puede preceder en meses al diagnóstico.

PRONÓSTICO Y TTO depende de:

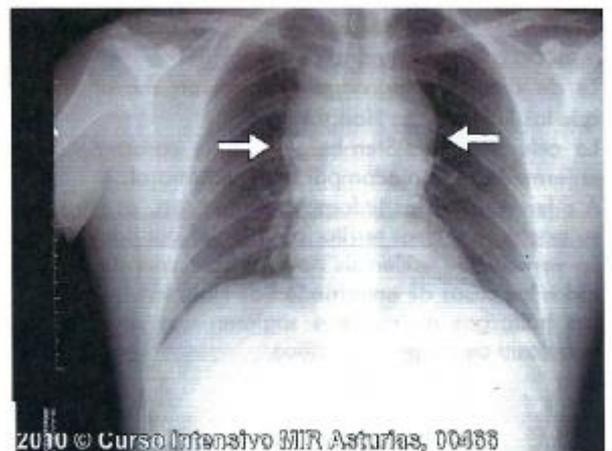
ESTADIAJE: ANN ARBOR
 Posibilidad de curación: > 75%



TC de tórax con contraste intravenoso: ensanchamiento del mediastino superior compatible con adenopatías en el contexto de un linfoma



TC de tórax con contraste intravenoso: masa situada en mediastino anterior compatible con un linfoma



Radiografía PA de tórax: ensanchamiento del mediastino superior compatible con adenopatías en el contexto de un linfoma.



ATENCIÓN

La combinación de adenopatías supraclaviculares y ensanchamiento mediastínico en un individuo joven es sumamente sugestiva de enfermedad de Hodgkin.



RECORDEMOS

Como norma, cuando el bazo no está afectado, el hígado tampoco suele estarlo

MIR 07 (8651): En una paciente de 20 años de edad con adenopatías laterocervicales dolorosas tras la ingesta de alcohol, fiebre y prurito intenso generalizado el diagnóstico más probable sería:

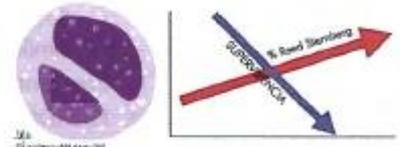
1. Mononucleosis infecciosa.
2. Toxoplasmosis.
3. Enfermedad de Hodgkin.
4. Linfoma difuso de células grandes.
5. Tuberculosis ganglionar.

2. Clasificación histológica del Hodgkin (RYE)

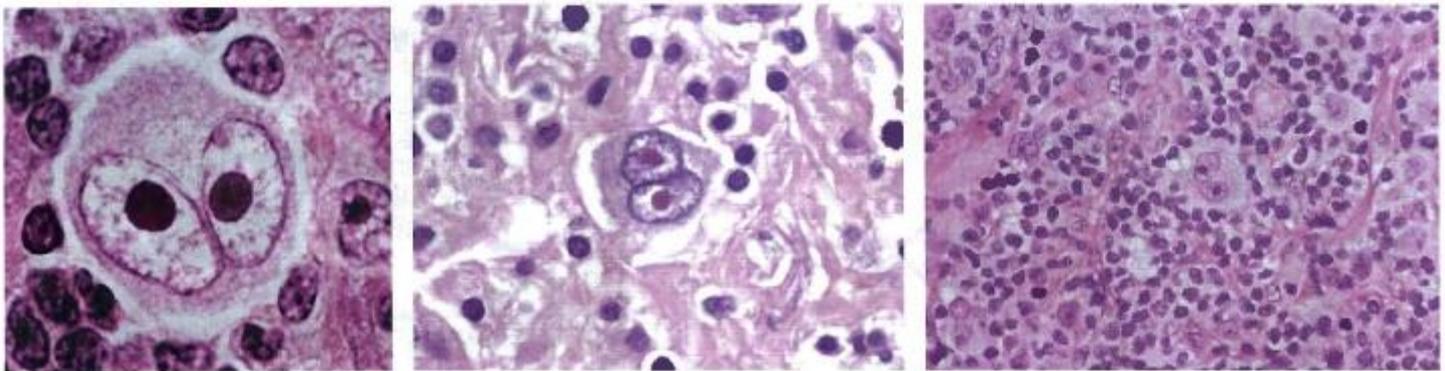
	Predominio linfocítico	Esclerosis nodular	Celularidad mixta	Deplec. linfocítica
%		40-80 (2MIR)		
Reed-Sternberg	Infrecuentes	Células Lacunares		Numerosas
CD	CD45R	CD 15 CD 30	CD 15 CD 30	CD 15 CD 30
Otras	Linfocitos ↑↑	Lacunares (5MIR)		Linfocitos ↓↓
Edad/sexo	Varones jóvenes	Adolescentes y adultos jóvenes. Mujeres (3MIR)		Edad avanzada
Adenopatías	Enfermedad localizada	Mediastino 60% (3MIR)	•Generalizadas. •Abdominal (++)	Diseminada
Otros	Evolución lenta con recidivas frecuentes	Mayor invasión ósea	•Relacion con VEB (MIR) •Síndrome general	•Dx.dif. LNH alto grado •Relación con VIH
Síntomas al diagnóstico	Asintomáticos			Diseminada
Pronóstico	Excelente /Indolente	Muy bueno	Bueno	Malo (MIR)

-La célula de Reed-Sternberg es imprescindible encontrarla para hacer el diagnóstico. Son células bi o multinucleadas que tienen nucleolos prominentes. No son patognomónicas (existen también en mononucleosis infecciosa, en linfomas no Hodgkin, linfomas cutáneos de células T, adenitis postvacunal o herpes zoster...)

-Probablemente se trata de linfocitos B activados que pierden los Ag de diferenciación



Célula de Reed-Sternberg



MIR 00 (6834): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta con respecto a la enfermedad de Hodgkin?:

1. Es de comienzo extranglionar con mayor frecuencia que los linfomas no Hodgkin.
2. La célula de Red-Sternberg, aunque característica de la enfermedad es un acompañante no tumoral.
3. A diferencia de los linfomas no Hodgkin, es característica su extensión a otros territorios linfoides por contigüidad.*
4. La variante de esclerosis nodular corresponde al 1-5% de todos los casos de enfermedad de Hodgkin.
5. Los hallazgos moleculares sugieren que se trata de una neoplasia de origen histiocítico.

MIR 00 (6949): ¿En cuál de las variedades mencionadas de la enfermedad de Hodgkin, existen células lacunares, con afectación preferente de ganglios cervicales mediastínicos de mujeres jóvenes?:

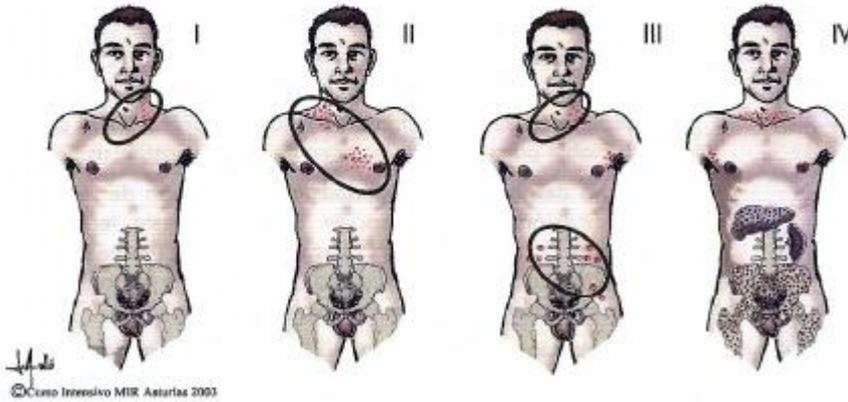
1. Esclerosis nodular.
2. Celularidad mixta.
3. Predominio linfocítico.
4. Deplección linfocítica.
5. Fibrosis difusa.

MIR 09 (9290): ¿Cuál es la variedad histológica más frecuente de la enfermedad de Hodgkin?:

1. Esclerosis nodular.
2. Predominio linfocítico.
3. Celularidad mixta.
4. Depleción linfoide.
5. Esclerosis mixta.

3. Estadaje de los Linfomas Hodgkin (Ann-Arbor)

También se usa para el LNH (MIR).



ESTADIO I	Una sola región ganglionar afecta, un solo órgano o una única localización extralinfática (IE).
ESTADIO II	≥ 2 Regiones ganglionares afectas, situadas al mismo lado del diafragma.
ESTADIO III	Regiones ganglionares afectas situadas a ambos lados del diafragma (2MIR).
ESTADIO IV	Diseminación a > 1 órgano o tejido extralinfático con/sin afectación ganglionar, a hígado o médula ósea

TRATAMIENTO (2MIR)

- Rt aislada: en desuso.
- Cada vez más, los pacientes comienzan tratándose más precozmente con ciclos de PQt.
- En fases iniciales (I-II), se combina PQt de corta duración (2-4 ciclos) y Rt sobre campo afecto.
- En estadios avanzados: ciclos completos de PQt (6 ciclos), y se asocia Rt sólo si la respuesta a la Qt ha sido parcial.

- Se consideran estructuras linfáticas: ganglios, timo, bazo, anillo de Waldeyer, apéndice y placas de Peyer.
- La afectación extralinfática se expresa con el sufijo "E".
- Cuando se afecta el bazo el estadiaje se acompaña de una "S".
- La afectación de la médula ósea y del hígado, es por definición un estadio IV.
- Todos los estadios se clasifican en:
 - A. Ausencia de síntomas generales.
 - B. Síntomas generales: -Pérdida inexplicable de peso (mayor del 10% en los últimos 6 meses)
 - Fiebre inexplicable mayor de 38°C
 - Sudores nocturnos

ATENCIÓN

- ✓ ...cada vez hay más pacientes con EH que, en cualquiera de sus estadios se tratan primero con QT (ABVD, MOPP).
- ✓ Si la enfermedad está localizada, tras la QT se irradia donde los ganglios están afectados...
- ✓ Dado el alto % de curaciones, los fallecimientos se deben más a complicaciones tardías del tratamiento que al propio linfoma: 2ª neoplasias malignas (MIR), SMD (2MIR), lesiones cardíacas, hipotiroidismo, esterilidad (más con MOPP).

MIR 00 (6824) Un paciente de 40 años de edad, presenta fiebre de 38,5°C y pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses. En la exploración se palpa adenopatía de 2 cm en axila derecha que se biopsia. El diagnóstico anatomopatológico es enfermedad de Hodgkin tipo celularidad mixta. En el estudio de extensión se aprecian adenopatías mediastínicas y retroperitoneales. El resto de las exploraciones fueron normales. ¿En qué estadio clínico, según la clasificación de Ann Arbor se encuentra el paciente?:

1. Estadio II-B.
2. Estadio IV-A.
3. Estadio III-B.
4. Estadio IV-B.
5. Estadio III-A.

MIR 03 (7614): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la enfermedad de Hodgkin es cierta?:

1. El prurito forma parte de los síntomas B.
2. Un paciente con afectación pulmonar, sin ganglios mediastínicos o hiliares, es un estadio III.
3. La forma histológica más frecuente en nuestro medio es la celularidad mixta.
4. La médula ósea está infiltrada en el momento del diagnóstico en la mayoría de pacientes.
5. La variedad depleción linfocítica es la de peor pronóstico.

MIR 03 (7618): Un paciente con enfermedad de Hodgkin que recibió múltiples líneas de quimioterapia y un autotrasplante de médula ósea, del que se recuperó adecuadamente que permanece en remisión, presenta 3 años más tarde la siguiente analítica: Hb 80 g/l, leucocitos $1,2 \times 10^9/l$ y plaquetas $30 \times 10^9/l$. El diagnóstico más probable, entre los siguientes, es:

1. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
2. Síndrome mielodisplásico secundario.
3. Hepatopatía crónica con hiperesplenismo.
4. Aplasia medular.
5. Pancitopenia autoinmune.

MIR 08 (8911): Paciente de 40 años con cuadro clínico de sudoración, fiebre y pérdida de peso en las últimas semanas. En la exploración y pruebas de imagen se encontraron adenopatías mediastínicas, cervicales y retroperitoneales. Tras un estudio histológico se diagnostica de Enfermedad de Hodgkin del tipo depleción linfocítica. En la biopsia de médula ósea no se objetiva infiltración por la enfermedad. Señale de los siguientes en qué estadio del sistema Ann Arbor se encontraría este paciente:

1. Estadio III-A.
2. Estadio III-B.
3. Estadio IV-A.
4. Estadio IV-B.
5. Estadio II-A.

MIR 09 (9168): Un paciente de 55 años con antecedentes de linfoma de Hodgkin tratado 7 años antes con quimio-radioterapia seguida de un autotrasplante de médula ósea presenta desde hace 10-12 meses cansancio y los siguientes datos de laboratorio: Hb: 10 g/dl; VCM: 110 fl; Leucocitos: 5.900/mm³ (Neutrófilos: 35%; Linfocitos: 50%; Monocitos: 15%); plaquetas 85.000/mm³. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable?:

1. Hipotiroidismo radiógeno.
2. Recaída medular del linfoma.
3. Anemia megaloblástica.
4. Síndrome mielodisplásico.
5. Trombopenia de origen inmune.

MIR 13 (10108): El tratamiento de primera línea más adecuado en el linfoma de Hodgkin clásico en estadio IA es:

1. Quimioterapia tipo CHOP (6 ciclos).
2. Quimioterapia tipo ABVD (2-4 ciclos) seguida de radioterapia en campo afecto.
3. Quimioterapia tipo ABVD (4 ciclos) seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
4. Radioterapia en campo ampliado (ej. tipo Mantle o tipo "Y invertida").
5. Radioterapia en campos afectados.

4. Diagnóstico de enfermedad de Hodgkin

- Requiere realizar una biopsia (de ganglio linfático normalmente) que contenga suficiente tejido.

La PAAF y punciones-biopsias no son adecuadas

4.1. Hemograma

- VSG elevada.
- Linfopenia (<1000): indica mal pronóstico.
- Anemia normocítica-normocroma; eosinofilia



ATENCIÓN

La VSG elevada no sólo constituye un magnífico parámetro de actividad de la enfermedad (utilizándose por ello como prueba de control de la enfermedad), sino que además tiene valor pronóstico

4.2. Bioquímica

- Elevación de la LDH: expresa enfermedad voluminosa (Bulky): masa adenopática >6cm o masa >1/3 del ancho del mediastino
- Otros: descenso de la albúmina, aumento de: cobre (MIR), lisozima (MIR), α 2-globulina, gammaglobulina, ferritina, fibrinógeno, IL-2, Calcio, F.A, PCR, láctico...

5. Evaluación del estadiaje de Hodgkin y NH

- Anatomía Patológica (MIR)
- Biopsia ósea (MIR)
- Gammagrafía con Galio: valora respuestas al tratamiento. Detecta recurrencias al fijarse a tejido tumoral y no al cicatricial. Fiable para detectar lesiones de EH mediastínicas.
- PET: ha demostrado su utilidad en la detección de recidivas, estadiificación y monitorización de la respuesta terapéutica tanto en EH como en LNH. Tiene la misma sensibilidad que TC y RM con mejor especificidad, superando a la gammagrafía en detección de afecciones esplénica y medular.
- Laparotomía para el estadiaje (2MIR): en desuso. Para pacientes cuyo estadio clínico les hacía ser candidatos a RT aislada.



ATENCIÓN

La asociación de PET + TAC convencional es la técnica más precisa para evaluar el estadiaje de cualquier linfoma

6. Factores de mal pronóstico en el L. Hodgkin

- Estadio avanzado (III y IV).
- Síntomas B (sobre todo la fiebre y pérdida de peso, los sudores nocturnos no parecen influir).
- Enfermedad voluminosa (bulky) mayor de 10 cm. o masa mediastínica mayor de 1/3 del \varnothing torácico.
- VSG mayor de 30 mm a los 6 meses después de acabar el tratamiento (MIR).
- Otras: LDH elevada, resistencias al tratamiento primario, recidiva en el primer año, edad > 40 años, histología desfavorable, linfopenia importante, hipoalbuminemia, enfermedad mediastínica, más de 2 localizaciones...

7. Tratamiento de LH

- Depende totalmente del estadiaje.
- Ha de realizarse con fines curativos.

7.1. Radioterapia

- De forma aislada tiene escaso valor.
- Se utiliza más frecuentemente asociada a quimioterapia

7.2. Quimioterapia

A.MOPP (mecloretamina+oncovin+procarbina+prednisona)
Efectos secundarios: esterilidad en >35 años (MIR); predispone a LMA.

B.ABVD (adamicina+bleomicina+vinblastina+dacarbacina)
No produce tanta esterilidad como MOPP (MIR)

C.TRATAMIENTO DE SALVACION

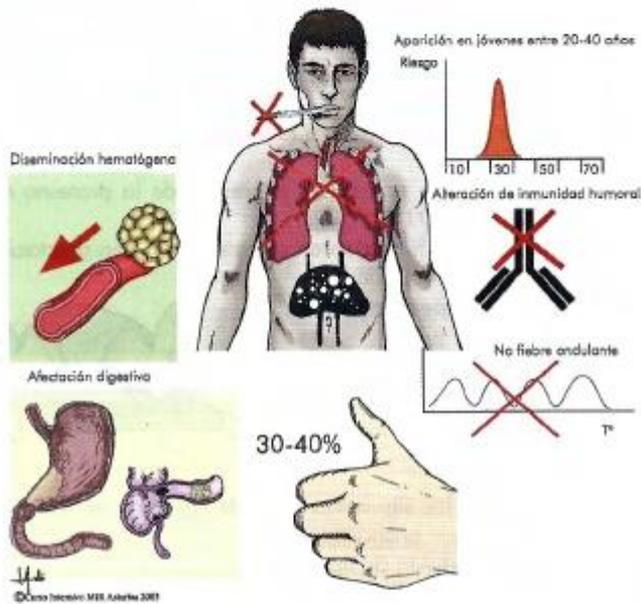
Tras una nueva determinación del estadio, se da RT en pacientes con recidiva en zonas no irradiadas; se modifican los quimioterápicos y se plantea el trasplante

7.3. Trasplante de P.H.

Se emplea cada vez más, en resistencia a Qt, y como tratamiento de salvación en recidivas precoces.

8. Características de Linfomas no Hodgkin

	HODGKIN
EPIDEMIOLOGIA	3-6 /10 ⁵
• Frecuencia	Neoplasia más frecuente entre los 20 y 40 años
• Edad y sexo	
ETIOLOGIA	<ul style="list-style-type: none"> Desconocida. Asocia con frecuencia translocaciones cromosómicas Burkitt: VEB, Leucemia-linfoma T del adulto: HTLV I, otras enfermedades (Klinefelter, Chediak-Higashi, Ataxia-telangiectasia, infección por HIV...)
A. PATOLOGICA	<ul style="list-style-type: none"> Estirpe celular: B (90%), T (10%) Comienzo: Multicéntrico Diseminación: 80% en estadio avanzado
ALTERACION de INMUNIDAD	<ul style="list-style-type: none"> Humoral: similar a LLC ~Hipogammaglobulinemia ~Paraproteinemia monoclonal (IgM) ~Fenómenos Autoinmunes: anemia Coombs ⊕ y trombopenia inmune coombs ⊕
CLINICA	<ul style="list-style-type: none"> Adenopatías: <ul style="list-style-type: none"> Cualquier zona (más centrífugas) Más de 2/3 de los pacientes debutan con linfadenopatías periféricas Más frecuentes que Hodgkin en: mesentéricas, epitrocleares y anillo de Waldeyer Infrecuentes en mediastino <u>salvo</u> en Linfoma linfoblástico (único de estirpe T) Síntomas generales: Infrecuentes Afectación extraganglionar: <ul style="list-style-type: none"> Frecuente sobre todo en los difusos: esplenomegalia, médula ósea (frecuente) Tubo G-I: localización extraganglionar más frecuente en estómago e ileon distal (MIR) SNC (↑ incidencia con HIV-1) Prurito (MIR): Infrecuente
PRONÓSTICO Y TTO depende de:	<ul style="list-style-type: none"> I.P.I. (Indice pronóstico internacional) (2MIR) A.P: WORKING FORMULATION Posibilidad de curación: 30-40%



Linfomas indolentes

1. LINFOMAS FOLICULARES

- Se dividen en tres grupos según predominen las células pequeñas, la grandes o que exista una mezcla entre ellas. (Tiene significado pronóstico: las células grandes tienen un índice de proliferación mayor).
- Son los de mayor prevalencia en el mundo, y los segundos en frecuencia en el mundo occidental.
- El 90% presenta la t (14;18) (MIR). Se relacionan con el oncogen *BCL2* (MIR)
- El más frecuente de este grupo es el **linfoma folicular de células pequeñas hendidas**.
- La manifestación más frecuente son las **adenopatías indoloras de reciente aparición**. No suelen presentar fiebre, sudores ni pérdida de peso.
- Tratamiento:
 - ~Es una de las neoplasias malignas que mejor responden al tratamiento, siguiendo su curso indolente durante años pero con muy difícil curación.
 - ~Un 25% manifiestan una regresión parcial y transitoria de forma espontánea si se dejan sin tratar.
 - ~En los pacientes asintomáticos es posible que una buena conducta sea la vigilancia sin tratamiento (lo más conveniente en pacientes de edad avanzada).
 - ~El Rituximab (Ac monoclonal anti CD20) provoca respuestas objetivas en un 30-50% de los pacientes y se asocia a radioquimioterapia (MIR).
- Suelen fallecer por una **progresión histológica** del linfoma (MIR) a un LDCG (linfoma difuso de células grandes)

9. Clasificación

LINFOMAS INDOLENTES

- Linfomas Foliculares
- Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas
- Linfomas MALT
- Linfomas de Células T: Micosis Fungoide

LINFOMAS AGRESIVOS

- Linfoma de Células del Manto
- Linfoma Difuso de Células Grandes B
- Linfomas de Células T: Sdme Sezary
- Linfoma Linfoblástico
- Linfomas relacionados con el SIDA
- Linfomas Burkitt

RECORDEMOS

El Rituximab tiene actividad anti CD-20 (antígeno presente en la inmensa mayoría de linfomas B)

MIR 00 Familia (6567): Se encuentra con un paciente en buen estado general y con adenopatías múltiples. La biopsia es diagnóstica de un linfoma folicular. Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto a estos pacientes:

1. No es demorable el inicio de tratamiento.
2. La mayoría de los pacientes tienen síntomas B.
3. En ocasiones se transforman a una forma histológica más grave.
4. No es frecuente la afectación ósea.
5. La radioterapia es el tratamiento de elección en los estadios III y IV.

MIR 04 (7873): ¿Cuál es el oncogén implicado en la resistencia a la apoptosis que participa en la patogénesis del linfoma folicular y se activa mediante la traslocación t(14,18)?

1. BCL 1.
2. BCL 2.
3. BCL 6.
4. BAD.
5. FAS.

MIR 05 (8136): Un paciente de 63 años presenta adenopatías laterocervicales, axilares e inguinales. La biopsia de una adenopatía axilar muestra la presencia de células pequeñas hendidas y células grandes no hendidas con un patrón nodular, CD19 y CD20 positivas, CD5 negativas, presentando la traslocación t(14; 18). En relación a la enfermedad que presenta la paciente, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?

1. En el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes se hallan en un estadio avanzado (III o IV).
2. Desde el punto de vista clínico es un linfoma generalmente indolente.
3. La curación de los enfermos es muy improbable, sobre todo para los de estadio avanzado.
4. La mayoría de los enfermos no presentan síntomas B al diagnóstico.
5. Su transformación histológica a un linfoma agresivo es muy infrecuente.

MIR 06 (8393): El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab®) mejora los resultados de la quimioterapia, cuando se asocia a ella, en el tratamiento de:

1. Leucemia Mieloide Aguda.
2. Mieloma avanzado.
3. Linfoma no Hodgkin B CD20+.
4. Linfomas T.
5. Tricoleucemia.

2. LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (visto)

Recordar que es la manifestación linfomatosa de la LLC (MIR). Recordar la coexpresión del CD23 y del antígeno de línea linfocítica T, CD5.

MIR 00 Familia (6576): La infiltración linfomatosa de la sangre periférica es especialmente frecuente en:

1. Linfoma de Burkitt.
2. Linfoma de células grandes difuso.
3. Linfoma linfocítico bien diferenciado difuso.
4. Linfoma de Hodgkin.
5. Linfomas nodulares centrolímbicos.

*Es otro nombre para el linfoma linfocítico de células pequeñas

3. LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL O LINFOMAS DE TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)

- Linfoma de células pequeñas que se presenta en zonas extranglionares.
- Los pacientes suelen consultar en estadios I ó II de la enfermedad, con lo que el pronóstico es bueno (supervivencia: 75-90% /5 años).
- Se asocia a t(11;18)
- La localización más frecuente es el estómago, (relación con *H. pylori*) pero además surgen en territorios en los que ha existido una inflamación crónica. Así puede afectar a órbita, pulmones, glándulas (tiroides, salival, lagrimal), vejiga...
- Puede evolucionar a LDCG B.

- Cuando está localizado, la cirugía puede ser erradicativa. En los infectados por *H. pylori* pueden remitir al erradicar la infección (2MIR). En los que no responden a tratamiento erradicador, se utiliza quimioterapia +/- radioterapia.

4. MICOSIS FUNGOIDE: LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

MIR 09 (9086): Los linfomas del intestino delgado tienen los siguientes caracteres EXCEPTO:

1. El origen suele ser el linfocito T.
2. Se localizan más frecuentemente en duodeno.
3. Se relacionan con malabsorción crónica.
4. Se relacionan con trasplantes de órganos.
5. Se relacionan con el SIDA



MIR 10 (9326): ¿En cuál de las siguientes neoplasias gástricas en estadio incipiente, se puede considerar como primera opción terapéutica la erradicación del h. Pylori con antibioterapia e inhibidores de la bomba de protones?

1. Adenocarcinoma gástrico tipo difuso.
2. Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.
3. Linfoma MALT gástrico.
4. Linfoma alto grado gástrico.
5. Linfoma de hodkin gástrico.

MIR 12 (9861): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta respecto a los linfomas de la zona marginal tipo MALT gástrico?

1. Se presentan frecuentemente con grandes masas adenopáticas diseminadas.
2. Algunos casos se curan con tratamiento antibiótico.
3. La cirugía radical es el tratamiento de elección hoy día.
4. Presentan un curso clínico agresivo.
5. Se caracterizan por el reordenamiento del gen bcl-1.

Linfomas agresivos

1. LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO

- Suelen presentarse con adenopatías palpables asociadas a síntomas generales.
- Tienen como característica la t(11;14) y la coexpresión Ag B junto al CD5+ (MIR).
- Marcador altamente específico: expresión de la proteína del gen CCND/ciclina D1
- Al diagnóstico el 70% presentan un estadio IV, con afectación de la M.O. y sangre periférica.
- La mediana de supervivencia es de 3 años (MIR).



MIR 00 (6828): De los siguientes tipos de linfomas, señale cuál es el que tiene el peor pronóstico:

1. Linfoma no Hodgkin de tipo folicular.
2. Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma tipo MALT).
3. Linfoma no Hodgkin linfocítico difuso.
4. Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular.
5. Linfoma no Hodgkin de células del manto.

MIR 08 (8913): Un paciente de 75 años presenta adenopatías y una linfocitosis en sangre periférica a expensas de linfocitos CD20+ y CD5+, con traslocación cromosómica t(11;14) y afectación de la mucosa del tubo digestivo, todo ello es compatible con:

1. Linfoma del Manto Estadio IV.
2. Leucemia Linfática Crónica B Estadio III-B.
3. Macroglobulinemia de Waldstrom.
4. Leucemia Prolinfocítica B.
5. Leucemia Linfática Crónica B Estadio II-A.

2. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCG B)

- En el mundo occidental se considera la variedad más frecuente de LNH (MIR) representando 1/3 del total.
- Tienen alto índice proliferativo; el 50% tienen afectación extraganglionar al diagnóstico (sobre todo la anillo de Waldenayer, tubo digestivo, piel, SNC, esqueleto, pulmón, tiroides, gónadas...).
- Un subtipo es el Linfoma mediastínico primario de células B (tímico), más frecuente en mujeres jóvenes, localmente agresivo con frecuente sdme. de vena cava superior.
- En tumores localizados, pronóstico excelente y probabilidad de curación muy alta.
- En tumor avanzado: **Rituximab** (Ac antiCD20+) asociado a CHOP; **R-CHOP**.

MIR 11 (9627): Entre los linfomas que se citan a continuación ¿cuál de ellos se presenta con mayor frecuencia en nuestro medio?:

1. Linfoma de Zona Marginal tipo MALT.
2. Linfoma Linfoplasmácico.
3. Linfoma Difuso de Células Grandes B.
4. Linfoma de Células del Manto.
5. Linfoma Linfoblástico de células B precursoras.

3. LINFOMA LINFOBLÁSTICO

- Linfoma NH de estirpe T
- Presenta **afectación mediastínica** voluminosa en el 75%, con derrame pleural.
- Más del 90% se halla en estadios III o IV y la mitad presenta síntomas B. Un 60% desarrolla una leucemia linfoblástica.
- Único con positividad para el TdT

MIR 97 (5394): Un joven de 18 años ingresa por dificultad respiratoria secundaria a derrame pleural masivo. La radiografía de tórax pone de manifiesto una masa en el mediastino anterior. La citología del líquido pleural muestra linfocitos pequeños con núcleos lobulados y coexpresión de CD 4 y CD 8. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Tumor germinal (seminoma) mediastínico con afectación pleural
2. Timoma maligno
3. Tuberculosis pleural con afectación ganglionar secundaria
4. Linfoma linfoblástico.
5. Enfermedad de Hodgkin, probablemente subtipo esclerosis nodular

4. LINFOMAS RELACIONADOS CON EL SIDA

- Aparecen LNH en un 10-30% de los pacientes con SIDA.
- Prácticamente todos son LDCG-B o linfomas de Burkitt.
- Se relacionan con translocaciones del cr 8 y con el virus de Epstein-Barr (40%).
- Es frecuente el linfoma primario del SNC
- Síntomas B en un 80%. Histología de alto grado en un 70%
- Estadios III y IV de Ann Arbor en un 75%.
- Afectación extraganglionar en un 70%.
- Supervivencia **media: 5-9 meses**; fallecen por infecciones oportunistas.



MIR 06 (8392): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones considera que es la más correcta?:

1. La forma de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular es especialmente frecuente en mujeres jóvenes.
2. El linfoma de Burkitt se caracteriza por la t(14;28).
3. El linfoma folicular tiene habitualmente comportamiento clínico de alta malignidad, con difícil control duradero con las posibilidades terapéuticas actuales.
4. La presentación inicial más frecuente de un linfoma MALT es una masa mediastínica.
5. La radioterapia nodal es el tratamiento de primera elección para un paciente con Enfermedad de Hodgkin en estadio III-B en mujeres en edad fértil.

10. Factores pronósticos del LNH

- En los pacientes con LNH se suele efectuar la misma evaluación que en los pacientes con LH, pero además están incluidos los niveles séricos de LDH y β_2 -microglobulina, así como la electroforesis de las células plasmáticas.
- La LDH se eleva habitualmente, pero si **aumenta de forma importante, sospechar transformación en linfoma agresivo (MIR)**. Tiene valor pronóstico, al igual que la β_2 microglobulina, que está elevada en un 40-50% de los casos.
- El estudio anatomopatológico es muy importante para valorar la evolución y pronóstico. Sin embargo, el pronóstico se determina mejor usando el **IPI**. Este es un buen factor de predicción de todas las variedades de LNH.



repeMIR

El Índice Pronóstico Internacional del LNH incluye los siguientes factores de riesgo (2MIR):

1. Edad (<60 frente a >60 años)
2. Niveles séricos de LDH (normales frente a elevados)
3. Estadio de Ann-Arbor (I-II frente a III-IV)
4. Afectación extraganglionar (<2 frente a ≥ 2)
5. Estado funcional (ambulatorio frente a no ambulatorio)

- Los exámenes más útiles para la detección preclínica de una recaída son: **exploración física, LDH, gammagrafía con galio y hoy en día TAC+PET.**
- A pesar de todo lo anterior, el factor pronóstico evolutivo más importante es, sin duda, la **respuesta a tratamiento**



ATENCIÓN

La cifra sérica de LDH suele aumentar, en especial en aquellos linfomas con gran masa tumoral, alto índice proliferativo y mal pronóstico (MIR).



ATENCIÓN

Hoy en día se están utilizando IPIs específicos para LNH foliculares, y se denominan FLIPI y FLIPI2

MIR 00 (6833): ¿Cuál de los siguientes factores NO se incluye en el Índice Pronóstico Internacional de los linfomas no Hodgkin agresivos de fenotipo B?:

1. La edad.
2. La LDH.
3. El estadio Ann-Arbor.
4. La Beta₂-Microglobulina.
5. El número de localizaciones afectas extraganglionares.

MIR 02 (7356): El IPI (índice pronóstico internacional), utilizado en la valoración pronóstica del linfoma difuso de células grandes, NO incluye:

1. La LDH sérica.
2. El estadio de la enfermedad.
3. La beta-2 microglobulina.
4. El estado general (ECOG).
5. La edad.

MIR 08 (8912): De todos los siguientes parámetros el que mayor importancia pronóstica tiene en los linfomas agresivos es:

1. Afectación extraganglionar.
2. Hipocalbunemia.
3. LDH sérica.
4. Estadio de la enfermedad (Ann Arbor).
5. Nivel del receptor soluble de la transferrina.



ANULADA

MIR 09 (9169): De todos los siguientes, ¿cuál es el parámetro con mayor valor pronóstico en los linfomas de células grandes?:

1. VSG
2. Tasa sérica de LDH.
3. Masas tumorales > 10 cm.
4. Número de zonas afectas según PET/TAC.
5. Alteraciones citogenéticas.

11. Tratamiento LNH

11.1. Radioterapia

- Papel limitado.

11.2. Quimioterapia / Inmunoterapia

- Se usa en la mayoría de LNH.
- En algunos es necesario realizar profilaxis de SNC (MIR) con MTX: L. Linfoblástico, L. de Burkitt.
- Rituximab (nuevo Ac monoclonal), suele asociarse a la quimioterapia: Inmunoterapia (MIR)

MIR 06 (8393): El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab®) mejora los resultados de la quimioterapia, cuando se asocia a ella, en el tratamiento de:

1. Leucemia Mieloide Aguda.
2. Mieloma avanzado.
3. Linfoma no Hodgkin B CD20+.
4. Linfomas T.
5. Tricoleucemia.

11.3. Cirugía

- En linfomas localizados en el tubo digestivo, la CIRUGIA erradicativa es fundamental para poder alcanzar la curación hasta el punto de que es el factor pronóstico más importante.
- Tras la cirugía debe efectuarse un tratamiento complementario basado en quimioterapia.

12. Formas especiales de Linfomas no Hodgkin

12.1. Linfoma cutáneo de células T

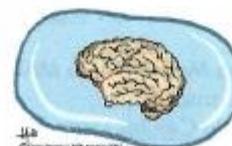
CARACTERISTICAS GENERALES

a) Clínicas

Afectación cutánea, pulmonar, de vías aéreas superiores, región sinusal, hipercalcemia, fiebre, fenómenos paraneoplásicos.

b) Citológicas

- Núcleos convolutos cerebriformes (MIR).
- Proliferación de linfocitos T4 epidermotropos neoplásicos (3MIR).



A. MICOSIS FUNGOIDE (5MIR)

- Afecta fundamentalmente piel, pero también puede afectar ganglios y tejidos extralinfáticos.
- Se pueden encontrar infiltrados dérmicos denominados microabscesos de Pautrier
- Mientras se mantiene localizado en la piel la supervivencia es alta: vida media de 10 años.

B. SINDROME DE SEZARY

- Variedad leucémica de Micosis fungoide (10%).
- Clínica: eritrodermia con adenopatías, linfocitos atípicos (cerebriformes) en sangre periférica.
- Tratamiento: poliquimioterapia.
- Sobreviven unos 2-3 años, siendo la primera causa muerte la sepsis (Stafilococos, Pseudomonas).

12.2. Linfomas Burkitt

	ENDEMICA (AFRICANA)	NO ENDEMICA
EPIDEMIOLOGIA	Endémico	Esporádico. Edad media más alta
ETIOLOGIA	VEB (MIR)	VEB (15%)
LOCALIZACION TUMORAL	<ul style="list-style-type: none"> • Mandíbula. • Se disemina a médula ósea y SNC. • Ganglios linfáticos y bazo poco afectados 	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominal (ileocecal), con ascitis. Afecta a piel, hueso, ganglios periféricos, m.ósea y SNC. • Mayor leucemización
ANATOMIA PATOLOGICA	<ul style="list-style-type: none"> • Célula: <u>mediana de tamaño redondo no hendida</u> (MIR), basófila, con vacuolas, intensa mitosis. • Patrón histológico: <u>difuso con imagen en cielo estrellado</u> 	
FENOTIPO	<ul style="list-style-type: none"> - Linfocito B maduro - <u>t (8-14) : 80%</u> (MIR) - Oncogen c-myc (2MIR) 	
OTROS	Crecimiento: rápido y agresivo pero responde bien a los protocolos actuales con alta tasa de curaciones	
TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio rápido!, quimioterapia intensiva y ciclo corto: 80-90% de niños y adolescentes pueden curar. • Ciclofosfamida (+ otros quimioterápicos + Profilaxis del SNC). 	



~Hay una tercera variedad de Linfomas Burkitt, asociados a pacientes VIH+ (MIR)

MIR 07 (8653): Un paciente VIH positivo presenta una gran masa abdominal, adenopatías a nivel supra e infradiaphragmático, sudoración nocturna y fiebre. La biopsia ganglionar muestra una proliferación difusa de células de mediano tamaño no hendidas, con un citoplasma intensamente basófilo con vacuolas, CD19 y CD20 positivas, y reordenamiento del protooncogén C-MYC. De entre las siguientes entidades cuál es el diagnóstico más probable:

1. Linfoma folicular.
2. Enfermedad de Hodgkin.
3. Linfoma de Burkitt.
4. Linfoma de células del manto.
5. Linfoma T hepatoesplénico.

MIR 11 (9628): La alteración genética característica del linfoma de Burkitt es la traslocación t(8;14). ¿Qué oncogén se activa mediante esta traslocación?:

1. BCL-2.
2. c-MYC.
3. Ciclina D1.
4. MAF.
5. BCL-6.

RECORDEMOS

ALGUNOS AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE TUMORES LINFOIDES

Virus Epstein Barr	Enfermedad Hodgkin Linfoma y Leucemia Burkitt
HTLV-I	Leucemia/Linfoma céls T del adulto
HTLV-II	Tricoleucemia
HIV	Linfoma Burkitt Lifoma difuso de Células Grandes B
Helicobacter Pylori	Linfoma MALT

13. Histología de LNH: Working Formulation (anexo)

***NO ESTUDIAR** ESTA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA. HOY EL PRONOSTICO SE BASA EN EL I.P.I. (Índice pronóstico internacional)

	B (%)	T (%)	Otros
BAJO GRADO	Edad media. Evolución indolente, su historia clínica no se modifica por el tratamiento. Frecuente transformación a histología difusa. Sensibles a QT		
Linfocítico de células Pequeñas (♦) (Linfocítico bien diferenciado) (Linfoplasmocítico) (MIR) (5-10%)	98	2	<ul style="list-style-type: none"> Presentación linfomatosa de la LLC (MIR) Algunos se transforman a Linfoma difuso de células grandes (Sdr. Richter) Trisomía 12
Folicular de predominio de células pequeñas y hendidas (MIR) (Linfocítico escasamente diferenciado)(20%)	100	0	<ul style="list-style-type: none"> Subtipo folicular más frecuente Síntomas B Transformación a difuso de células grandes † (14;18)
Folicular Mixto de cél. pequeñas y hendidas y células grandes (Nodular mixto)(20%)	100	0	<ul style="list-style-type: none"> † (14;18) Trisomía 3, 7, 8
GRADO INTERMEDIO			
Folicular de predominio de células grandes (Histiocítico nodular)(10%)	100	0	<ul style="list-style-type: none"> Poca invasión de médula ósea e hígado † (14;18)
Difuso de células pequeñas y hendidas (Linfoc. escasamente difer. difuso)(10-15%)	80	20	<ul style="list-style-type: none"> Se comporta como un folicular † (14;18)
Difuso mixto de células pequeñas y grandes (Difuso mixto)(5%)	90	10	<ul style="list-style-type: none"> Comportamiento similar al difuso de células grandes † (14;18)
Difuso de células grandes (MIR) (Histiocítico difuso)(20%)	80	20	<ul style="list-style-type: none"> Elevada capacidad de invasión Factores de mal pronóstico: mal estado general, masa > 10 cm afectación extraganglionar múltiple, ↑ LDH y síntomas B † (14;18)
ALTO GRADO	Matan rápido o curan en un % nada despreciable.		
Inmunoblástico de cél. grandes (MIR) (Histiocítico difuso)(10%)	80	20	<ul style="list-style-type: none"> Mayores de 50 años, con enfermedad inmunitaria o linfoproliferativa Afectación extraganglionar y síntomas B † (14;18)
Linfoblástico (MIR) (Linfoblástico difuso)(5%)	10	90 (MIR)	<ul style="list-style-type: none"> Frecuente en la infancia y varones de 30-40 años (MIR) Masa mediastínica (MIR), síndrome de VCS Afectación extraganglionar, médula ósea y SNC
De células pequeñas-medianas no hendidas (MIR) Burkitt (5%)	95	5	<p>Niños</p> <ul style="list-style-type: none"> Endémico: Tumor mandibular y diseminación (SNC...) No endémico: Masa abdominal † (8;14)
No Burkitt			Edad avanzada, muy agresivo (SNC..)



RESUMEN DE LINFOMAS

Los linfomas son transformaciones neoplásicas que asientan predominantemente en los tejidos linfoides.

1. LINFOMA HODGKIN

1.1. CARACTERÍSTICAS

- Tiene dos picos de presentación: entre los 15 y los 35 y por encima de los 50 años.
- Etiología desconocida. Parece implicado el VEB. Pacientes que han tenido la mononucleosis infecciosa tienen un riesgo triple a la población normal. No se han demostrado alteraciones cromosómicas.
- La célula característica es la de **Reed-Sternberg**.
- Suele tener un comienzo unifocal en una adenopatía cervical. Se disemina por contigüidad linfática principalmente (también hematológica).
- Existe una alteración de la inmunidad celular. Cursa con linfopenia, inversión T4/T8.
- Al diagnóstico suelen tener poca clínica específica: las adenopatías supraclaviculares son la forma de presentación más frecuente; en mujeres jóvenes con subtipo esclerosis nodular es típica la localización mediastínica. Signo de Hoster: duelen al tomar alcohol.
- Son más frecuentes que en los linfomas no Hodgkin los síntomas generales: fiebre, sudores nocturnos y adelgazamiento. Son, además, síntomas de mal pronóstico. La afectación extraganglionar es rara. No es frecuente el prurito en el momento del diagnóstico, pero sí más típico del Hodgkin.
- El pronóstico y tratamiento depende del Estadio de Ann Arbor. Posibilidad de curación >75%.

1.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL HODGKIN (RYE)

- De mejor a peor pronóstico: Predominio linfocítico (hoy se cree puede ser una entidad independiente. Curso indolente, con respuesta al tratamiento pero con múltiples recidivas y difícil curación), Esclerosis nodular (células lacunares, en mujeres con masa mediastínica; la que más invade el esqueleto), Celularidad mixta (masas abdominales; gran síndrome general), Depleción linfocítica.
- Cuanto mayor es el grado de malignidad, mayor es el número de células de Reed-Sternberg y menor el número de linfocitos.
- La célula de Reed-Sternberg es fundamental para el diagnóstico pero no es patognomónica.
- Son típicos los marcadores CD15 y CD30 en todos excepto en el subtipo predominio linfocítico (CD45R)

1.3. DIAGNOSTICO

- Se precisa una biopsia ganglionar.
- La VSG elevada no sólo constituye un magnífico parámetro de actividad de la enfermedad sino que además tiene valor pronóstico. Se utiliza como prueba de control y como valor pronóstico de la enfermedad.
- Indica mal pronóstico: linfopenia (<1000) en estadios avanzados.
- PET+ TAC: lo más usado hoy en día para el estadije de Ann-Arbor.

1.4. ESTADIAJE DE ANN-ARBOR (utilizado también en el Linfoma no Hodgkin).

Todos los estadios se sub-clasifican en: A (ausencia de síntomas generales) y B (síntomas generales).

- Estadio I: afectada solo una región linfática (o un solo órgano o una sola región extralinfática)
- Estadio II: 2 o más regiones ganglionares afectas al mismo lado del diafragma.
- Estadio III: regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.
- Estadio IV: diseminación a órganos extralinfáticos. Por definición, la afectación de hígado y M.O.

1.5. TRATAMIENTO

- Depende totalmente del estadije.
- Cada vez se tiende a utilizar quimioterapia en estadios más iniciales, ya que la RT aislada provocaba recidivas.
- Si están en fases iniciales, reciben un ciclo corto de poliQT asociado a Rt localizada en la zona. Si la enfermedad está en estadios avanzados se administran ciclos completos de Qt.
- La causa más frecuente de muerte son las complicaciones tardías del tratamiento: tumores 2º, leucemias, SMD secundarios, ... El TPH se utiliza cada vez más ante recidivas de la enfermedad.

2. LINFOMA NO HODGKIN

2.1 CARACTERÍSTICAS

- Más frecuente que el Hodgkin. Pico de frecuencia entre los 20 y los 40 años.
- Etiología desconocida. Son frecuentes las translocaciones cromosómicas. Se relaciona con inmunodeficiencias así como con virus: VEB, VIH-1, HTLV I ...y sustancias tóxicas.
- Un 90% son de estirpe B. Suele tener un comienzo multicéntrico.
- Está alterada la inmunidad humoral: hipogammaglobulinemia y frecuentes fenómenos autoinmunes.
- La mayoría tienen un estadio avanzado al diagnóstico. Más de 2/3 debutan con linfadenopatías periféricas. Los síntomas generales son poco frecuentes.
- La afectación extraganglionar es frecuente, sobre todo los difusos: tubo digestivo (más frecuente), esplenomegalia, médula ósea, ...
- El pronóstico y tratamiento depende del I.P.I. y de la anatomía patológica (Working Formulation).
- Posibilidad de curación de un 30-40%.

2.2 HISTOLOGIA DEL LINFOMA NO HODGKIN

- Los linfomas foliculares son considerados los más frecuentes en general; y los segundos en frecuencia si hablamos del mundo occidental. El 90% presenta la t(14;18). Relacionados con el oncogén BCL-2. Se presentan mediante adenopatías indoloras asintomáticas de años de evolución, habitualmente sin sintomatología B. Suelen vigilarse antes de tratar. El linfoma folicular de células pequeñas hendidas es el más frecuente de este grupo. Responden bien a tratamiento con poliquimioterapia asociada a Rituximab, pero difícilmente curan. Suelen evolucionar a un linfoma difuso de células grandes B.

- El **linfoma linfocítico de células pequeñas** es la presentación linfomatosa de la LLC.
- Los **linfomas MALT** suelen diagnosticarse en estadios iniciales, por lo que el pronóstico es excelente. En estómago se ha relacionado con la infección por *H. pylori* (el 60% curan con antibióticos). Su erradicación quirúrgica es fundamental en la curación del tumor.
- **Linfoma de células del manto**: al diagnóstico suelen encontrarse en estadio IV. Se presentan con adenopatías y síntomas B. Es característica la t(11:14) y la coexpresión de Ag B junto al CD5+. Marcador: CCND1. La mediana de supervivencia es de 3 años.
- **Linfoma difuso de células grandes B**: suele ser el linfoma al que evolucionan algunos de los linfomas indolentes, siendo considerados los más frecuentes en nuestro medio. Suelen tener afectación extraganglionar al diagnóstico. En el tratamiento habitualmente se utiliza el Rituximab. Hay un LDCB tímico (afecta al mediastino).
- **Linfoma Linfoblástico**: único LNH de estirpe T. Frecuente afectación mediastínica. Único con marcador TdT.
- **Linfomas en SIDA**: se relaciona con traslocaciones del cromosoma 8 y con el virus de Epstein-Barr. Los más frecuentes son los linfomas primarios en el SNC. La mayoría de los pacientes tienen síntomas B, se encuentran en estadios avanzados con afectación extraganglionar. En la mayor parte de los casos y tienen una supervivencia media inferior a los 6 meses.

↓Anexo (Working Formulation)

- ~Son linfomas de **bajo grado**: linfocítico de células pequeñas, folicular con predominio de células pequeñas y hendidas, folicular mixto de células pequeñas y hendidas y células mixtas.
- ~Son de **grado intermedio**: folicular de predominio de células grandes, difuso de células pequeñas y hendidas, difuso mixto de células pequeñas y grandes, difuso de células grandes.
- ~Son de **alto grado**: inmunoblástico de células grandes, linfoblástico (único con predominio de células T), de células medianas no hendidas (Burkitt: t(8-14) y no Burkitt).

2.3. FACTORES PRONOSTICOS

- En el tratamiento y el pronóstico de los linfomas no Hodgkin es importante el *subtipo histológico*, pero hoy en día el pronóstico se determina mejor usando el IPI. Este incluye los siguientes factores de riesgo: edad, LDH sérica, estadio de Ann-Arbor, afectación extraganglionar y clase funcional o estado de rendimiento.
- Son factores de **buen pronóstico**: bajo grado, fenotipo B, la t(14-18), Ann-Arbor I o II, edad menor de 60 años, sin enfermedades asociadas, sin síntomas B, sin afectación de la médula ósea o territorios extraganglionares.
- Son factores de **mal pronóstico**: histología de Burkitt, fenotipo T, alteraciones en los cromosomas 7 o 17, estadios de Ann-Arbor III o IV, mayor de 60 años, enfermedades asociadas, síntomas B, afectación de la médula ósea o de territorio extraganglionar, elevación de la LDH, β 2-microglobulina y VSG...
- El mejor factor pronóstico es siempre la buena respuesta al tratamiento
- Los exámenes más útiles para detectar una recaída son la *exploración física*, LDH, la *gammagrafía con galio* y el TAC+PET.

2.4. TRATAMIENTO

- La Radioterapia tiene un papel muy limitado.
- La Quimioterapia (CHOP) se usa en la mayoría de los estadios.
- El Ac anti CD-20 (*Rituximab*) se utiliza en la *inmersa mayoría* de linfomas B asociado a pQ_t
- En los linfomas localizados en el tubo digestivo, la **cirugía erradicativa** es fundamental, siendo el factor pronóstico más importante. Después debe añadirse un tratamiento con Quimioterapia.
- Es importante el tratamiento de rescate cambiando la pauta de quimioterápicos o bien mediante el TPH.

3. FORMAS ESPECIALES DE LINFOMA NO HODGKIN

3.1. LINFOMA CUTÁNEO DE CELULAS T

Las características principales son: la **afectación cutánea** y la **hipercalcemia**. Las células tienen núcleos convolutos, cerebriformes.

A. MICOSIS FUNGOIDE:

- Afecta fundamentalmente a la piel.
- Cursa en fases: premicótica, infiltrativa, tumoral y eritrodérmica.
- Son típicos los **microabscesos de Pautrier**.
- Buen pronóstico mientras se encuentra localizado en la piel.

B. SINDROME DE SEZARY:

- Variedad leucémica de la micosis fungoide.
- Eritrodermia con adenopatías generalizadas, linfocitos atípicos en sangre periférica (núcleo cerebriforme)
- La primera causa de muerte son las infecciones. Fallecen entre los 6 meses y tres años tras el diagnóstico.

3.2. LINFOMA DE BURKITT

- Hay **tres formas**:
 - endémica o Africana, (de localización típicamente mandibular);
 - esporádica, de localización abdominal;
 - asociada a VIH.
- Las dos primeras se relacionan con el virus de Epstein Barr. Es típica la t(8-14).
- Se encuentra asociado al oncogén c-myc
- Son células medianas no hendidas, intensamente basófilas con vacuolas. Patrón histológico en "cielo estrellado".
- La mayoría son de estirpe B.
- El tratamiento consiste en administrar ciclofosfamida + pQ_t + Profilaxis del SNC. Alta respuesta si el inicio de tratamiento es muy precoz, con ciclo corto de quimioterapia intensiva.

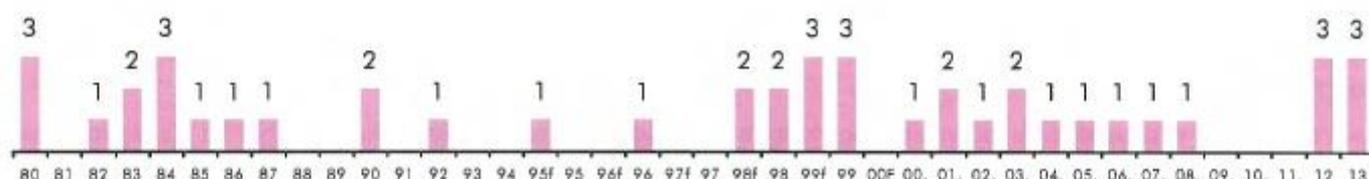
3.3. LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA

Infrecuente enfermedad que cursa con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, síntomas B, fenómenos autoinmunes (hipergammaglobulinemia policlonal, anemia y trombopenia coombs+). Puede resolverse o evolucionar hacia un linfoma inmunoblástico.

Gammapatías monoclonales

XIII

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



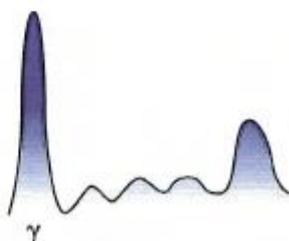
Imprescindible

- El Mieloma de Bence-Jones produce únicamente las cadenas ligeras del anticuerpo (2MIR).
- Un Mieloma quiescente es un mieloma asintomático, y no precisa tratamiento (4MIR).
- La clínica del mieloma suele comenzar por un dolor en espalda y costillas, siendo el motivo más frecuente de consulta, y aumenta con los movimientos (3MIR). Es debido a la destrucción ósea secundaria a un aumento del FAO. La hipercalcemia secundaria es causante de importante sintomatología asociada; y es frecuente la clínica neurológica debido a compresiones radiculares a nivel de la columna vertebral. Son infrecuentes las adenopatías y la esplenomegalia.
- La causa más frecuente de muerte son las infecciones de repetición; y la segunda causa, la insuficiencia renal (factor individual con mayor pronóstico desfavorable) debido a la hipercalcemia (entre otros).
- La proteinuria de Bence-Jones es una excesiva eliminación de cadenas ligeras por el riñón, lesionando los túbulos renales por sobrepasar su capacidad de absorción. Acompaña en mayor o menor medida a todos los mielomas múltiples.
- Triada diagnóstica: plasmocitoma medular infiltrando >10%, componente M >3 g/dL en suero y/o orina, lesiones óseas líticas.
- Para el estudio de mieloma múltiple se debe de determinar la calcemia en suero, el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, la proteinuria de Bence Jones o el estudio de proteína monoclonal en suero. Ni el estudio de sobrecarga férrica ni la gammagrafía ósea serían útiles en el estudio de esta enfermedad (8MIR).
- Una hiperproteinemia demostrada, con valores de albúmina normal, nos hace sospechar un Mieloma.
- ❖ La Enfermedad de Waldenström es un tumor que sólo produce IgM. Cursa con un gran síndrome de hiperviscosidad, adenopatías y esplenomegalia y no se acompaña de lesiones líticas ni de hipercalcemia, siendo además muy rara la insuficiencia renal (2MIR).
- ❖ La Gammapatía Monoclonal Idiopática es más frecuente que el Mieloma Múltiple. No cumple la triada diagnóstica del mieloma aunque presenta un plasmocitoma y un componente M demostrado; y no presenta sintomatología. No precisa ser tratada.

1. Concepto y clasificación

- Proliferación **incontrolada** de un clon de linfocitos B o plasmocitos que sintetizan una inmunoglobulina monoclonal (Componente o proteína M).
- El Componente M puede ser una molécula de anticuerpo intacta de cualquier subclase de cadena pesada, o puede ser un anticuerpo alterado o bien un fragmento del mismo (MIR).
- Se manifiesta en forma de una banda densa, estrecha y homogénea en el proteinograma electroforético (principalmente –pero no exclusiva- en la región correspondiente a la gammaglobulina).

En condiciones normales, la maduración de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno para el que la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso.



Enfermedades que pueden acompañarse de producción monoclonal

- Mieloma múltiple: produce Ig G, Ig A, IgM, Ig D ó Ig E, cadenas ligeras.
- Macroglobulinemia de Waldenström: sólo produce IgM.
- Gammapatía monoclonal benigna/idiopática o de significado incierto.
- Enfermedades de cadenas pesadas (H, heavy):
 - γ: (Ig G): Enfermedad de Franklin.
 - α: (Ig A): Enfermedad de Seligman (linfoma Mediterráneo).
 - μ: (Ig M): Enfermedad de Forte.
 - δ: (IgD): Enfermedad de Vilpo.
- Amiloidosis primaria: produce cadenas ligeras.
- Otras enfermedades que pueden cursar con componente M: LLC, LMC, LNH, cáncer de colon y de mama; sarcoidosis, Enfermedad de Gaucher, A. Reumatoide, Miastenia Gravis...

2. Mieloma múltiple (Enfermedad de Kahler)

- Proliferación maligna de células plasmáticas derivadas de un solo clon, con producción de proteína M (Monoclonal) en suero y/u orina.
- Es la **neoplasia de células plasmáticas más frecuente**.
- Afecta más a varones mayores de 60 años, sobre todo a raza negra. (Farreras: igual en ambos sexos)
- Etiología desconocida

2.1. Tipos de mieloma

A. MIELOMAS MEDULARES

Mielograma alterado. Mieloma Múltiple.

- Ig G: 55-60%. Evolución más lenta que el resto. Cursa con proteinuria de Bence-Jones en un 50%.
- Ig A: 25%. Curso rápido y agresivo.
- Cadenas ligeras (κ) o Mieloma de Bence-Jones (2MIR): 20%.
- Ig D: 1%. Curso agresivo. Casi el 100% tienen proteinuria de Bence-Jones.
- No secretor: < 1%.
- IgE: elevado % de leucemización. Raro (MIR)
- IgM: evolución similar a la macroglobulinemia de Waldenström. Se reserva este diagnóstico para los pacientes con fracturas.



ATENCIÓN

Ante una proliferación maligna de IgM asociado a clínica de hipercalcemia (osteolisis) sospecharemos un Mieloma IgM y no un Waldenström.

- Quiescente o "Smoldering myeloma": mieloma sin clínica. Plasmocitosis mayor del 10% (o componente monoclonal mayor de 3 g/dl) en ausencia de anemia, osteolisis o insuficiencia renal. Iniciar tratamiento cuando aparezcan síntomas (4MIR)
- Mieloma Osteoesclerótico: Forma parte del Síndrome POEMS (Polineuropatía, Organomegalias, Endocrinopatía, componente Monoclonal y alteraciones cutáneas –Skin changes-) donde el dato clínico más característico es la **polineuropatía periférica de predominio motor**.

MIR 05 (8138): Ante un paciente de 60 años, diagnosticado de Mieloma Múltiple y que se mantiene asintomático:

1. No está justificado comenzar con tratamiento quimioterápico antitumoral.
2. Interesa comenzar precozmente el tratamiento poco agresivo con Melfalán y prednisona.
3. Se debe comenzar tratamiento con poli quimioterapia tipo VBMCP.
4. Tratamiento con poli quimioterapia y consolidar con trasplante autólogo.
5. Tratamiento con pulsos de dexametasona.

MIR 07 (8654): Hombre de 65 años diagnosticado de mieloma múltiple IgG Kappa con un nivel de paraproteína de 2.400 mg/dl, sin proteinuria de Bence Jones, anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia ni lesiones óseas significativas. La actitud terapéutica inicial debe ser:

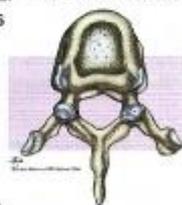
1. Tratamiento con esquema Melfalán y Prednisona.
2. Esquema Melfalán, Prednisona y Talidomida.
3. Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.
4. Poli quimioterapia tipo YAD.
5. No tratamiento inicial, seguimiento e iniciar tratamiento ante datos de progresión.

B. MIELOMAS EXTRAMEDULARES

"Mielograma normal".

a) Plasmocitoma óseo solitario: lesión única, más frecuente en columna torácica, sin plasmocitosis medular. Predomina en varones.

Tratamiento: Radioterapia. Puede recaer en otras localizaciones óseas o evolucionar a mieloma.



b) Plasmocitoma extramedular: predomina en tejido linfoide submucoso de nasofaringe y senos paranasales, de varones, sin plasmocitosis medular.

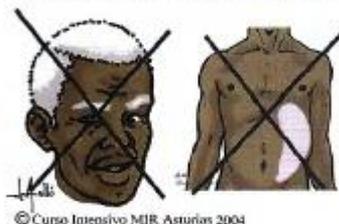
- Raramente recaen o progresan hacia un mieloma.
- Tratamiento: Radioterapia.

2.2. Fisiopatología

A. INFILTRACION TUMORAL

a) MÉDULA ÓSEA: Es la zona de expansión fundamental.

- Infrecuentes las adenopatías y la esplenomegalia (MIR)



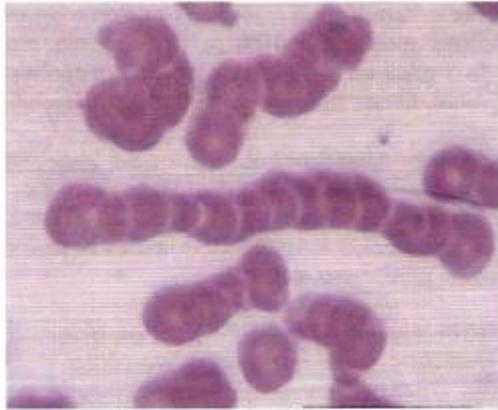
© Curso Intensivo MIR, Asturias 2004

- **Anemia** (MIR): suele ser normocítica-normocrómica. Aumento de la VSG. Hematíes en pilas de monedas (Rouleaux)



© Curso Intensivo MIR, Asturias 2004

- Alteración de las plaquetas
 1. Alteración funcional por estar recubiertas del componente monoclonal
 2. Plaquetopenia: Muy rara (1.5%)



Hematies en pilas de monedas

- Leucocitos normales (menos fr. la leucopenia):
 - Disminución de inmunoglobulinas policlonales y existencia de Ac anómalos. Provocan aumento de infecciones que son la primera causa de morbi-mortalidad (MIR). Las más frecuentes son las neumonías (Str. pneumoniae, S. aureus y Klebsiella) y las pielonefritis (Coli y gram-). No está indicada la profilaxis antibiótica.
 - Las células T funcionan bien (pueden estar ↓ los LT₄). También existen alteraciones del sistema complemento.



MIR 03 (7617): ¿Cuál es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple?:

- Insuficiencia renal.
- Infecciones bacterianas.
- Hemorragias.
- Hipercalcemia.
- Amiloidosis.

MIR 13 (10230): Todas las siguientes enfermedades se pueden acompañar de esplenomegalia palpable, EXCEPTO una. Indique esta última:

- Linfoma no Hodgkin.
- Mieloma múltiple.
- Tricoleucemia.
- Enfermedad de Gaucher.
- Microfibrosis con metaplasia mioide.

b) ESQUELETO

- Dolores óseos (4MIR): síntoma más frecuente (70%)
- Se trata de dolores de espalda y costillas (2MIR) y a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas que suelen empeorar por la noche, el dolor del mieloma está desencadenado por los movimientos (MIR)
- Secreción de FAO (Factor Activador Osteoclastos) provoca osteólisis (signo radiológico) (2MIR).
 - Las regiones más afectadas son el cráneo (MIR), la columna vertebral (MIR), el esternón y la pelvis.
 - La gammagrafía ósea es menos útil que la radiología para detectarlas (MIR).
 - La Fosfatasa alcalina sérica es normal (MIR) porque no hay actividad osteoblástica.



Lesiones líticas en cráneo en paciente con MM

MIR 06 (8395): ¿Cuál de los siguientes síntomas es más frecuente en los pacientes con mieloma múltiple?:

- Susceptibilidad a infecciones bacterianas.
- Dolor óseo.
- Letargia.
- Diátesis hemorrágica.
- Poliuria y polidipsia.

Pregunta vinculada a la imagen

MIR 12 (9795): En la radiografía de la imagen se observa:



- Lesiones líticas.
- Lesiones blásticas.
- Alteraciones en sal y pimienta.
- Hiperostosis focal.
- Craneoestenosis.

Pregunta vinculada a la imagen anterior

MIR 12 (9796): ¿Cuál de entre los siguientes es su diagnóstico?:

- Hiperparatiroidismo.
- Acromegalia.
- Enfermedad de Paget.
- Mieloma.
- Hipervitaminosis D.

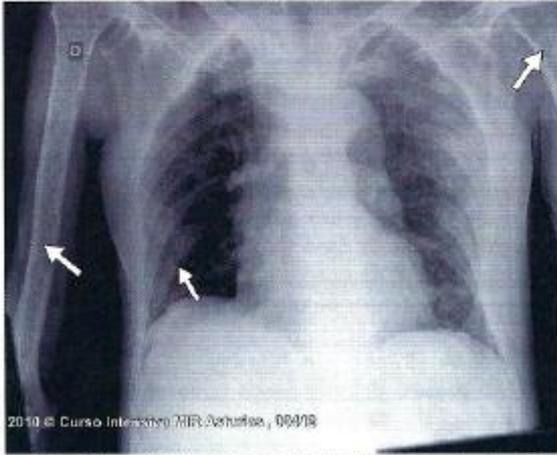
Fracturas patológicas (MIR): los hundimientos vertebrales son a menudo múltiples y pueden:

- Disminuir la talla del paciente (aparición de un dolor persistente y localizado).
- Provocar una compresión radicular (MIR), sobre todo a nivel lumbosacro.



Los dolores óseos son el síntoma más frecuente

- **Hipercalcemia (3MIR):** puede dominar el cuadro clínico del paciente: somnolencia, debilidad, confusión, depresión, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento...



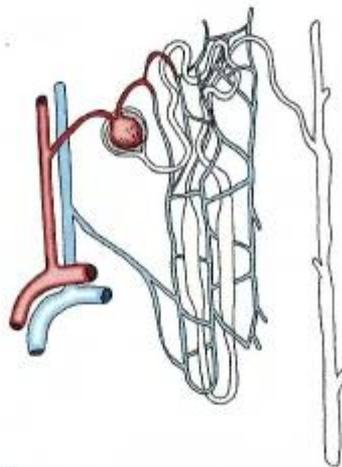
RX de tórax PA: múltiples lesiones óseas líticas en relación con MM

B. PARAPROTEINEMIA MONOCLONAL

Su isotipo es importante: son más frecuentes las Kappa (κ) y con mejor pronóstico, que las Lambda (λ).

a) AFECTACIÓN RENAL (50%)

- **Insuficiencia Renal (MIR):** 25% de los pacientes en el momento del diagnóstico. La hipercalcemia es la causa más frecuente. También contribuyen los depósitos glomerulares de amiloide, la hiperuricemia, las infecciones y la infiltración por las células del mieloma. Constituye la segunda causa de muerte (MIR).
- La excreción excesiva de cadenas ligeras en orina (**Proteinuria de Bence Jones**) sobrepasa la capacidad tubular de reabsorción lesionando las células tubulares (MIR). Así, provocan:
 - precozmente un Sdr. de Fanconi (ATR2), por afectación de los túbulos renales proximales;
 - posteriormente producen una ATR1 o distal
 - en fases tardías, el riñón del Mieloma (grandes cilindros en túbulos distales con cadenas ligeras en su interior)(MIR)



UJ
© Juan José Mir, 2010

MIR 02 (7357): Una mujer de 62 años consulta por dolores óseos, fundamentalmente en la espalda. En el hemograma se detecta anemia normocítica. La VSG es normal y la electroforesis de proteínas muestra hipogammaglobulinemia severa pero no componente monoclonal. En el estudio morfológico de la médula ósea detecta un 45% de células plasmáticas. La función renal está alterada y el paciente no refiere otra sintomatología. Su sospecha diagnosticada principal es:

1. Amiloidosis.
2. Hipogammaglobulinemia policlonal.
3. Mieloma de Bence-Jones.
4. Enfermedad de cadenas pesadas.
5. Macroglobulinemia de Waldenström.

MIR 03 (7754): ¿Qué entenderemos por "riñón de mieloma"?:

1. Cualquier fracaso renal en un paciente portador de un mieloma.
2. La infiltración renal por el mieloma.
3. La precipitación de cadenas ligeras en los túbulos renales.
4. El depósito de proteínas de Bence-Jones en el glomérulo.
5. El fracaso renal causado por la hipercalcemia del mieloma.

MIR 13 (10104): Paciente de 68 años que consulta por edemas y astenia. En la analítica realizada se constata creatinina de 5 mg/dl, hemoglobina de 10 gr/dl y una marcada hipogammaglobulinemia en suero a expensas de IgG, IgA e IgM. Un análisis de orina revela la presencia de cadenas ligeras kappa. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

1. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras kappa.
2. Síndrome nefrótico.
3. Amiloidosis.
4. Mieloma IgA con proteinuria Bence Jones.
5. Mieloma de cadenas ligeras.

b) ALTERACIONES HEMORRÁGICAS

- El componente monoclonal recubre a las plaquetas e interacciona con factores de la coagulación.

c) AMILOIDOSIS ASOCIADA

- Ocurre sólo en el 10% de los casos
- Suele acompañarse de insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, neuropatía periférica o síndrome del túnel carpiano. Lo más típico: los síntomas neurológicos (MIR).

d) AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

- La compresión medular y/o de las raíces nerviosas es la complicación neurológica más frecuente (MIR). Suele ser lumbosacra.
- El dolor radicular es secundario a la compresión nerviosa por afectación mielomatosa o por aplastamiento vertebral.



Compresión medular

- Si hay síndrome del túnel carpiano ha de pensarse en amiloidosis asociada (MIR).

MIR 01 (7064): Una de las siguientes afirmaciones NO es propia de la amiloidosis relacionada con cadenas ligeras (AL). Señálela:

1. Se puede asociar a paraproteinemia.
2. La proteinuria es la expresión de afectación renal más frecuente.
3. Es habitual la presencia de enfermedad inflamatoria de larga evolución.
4. El síndrome del túnel carpiano es una de sus manifestaciones clínicas.
5. La infiltración de la lengua es muy característica.



ATENCIÓN

No confundir proteinuria de Bence-Jones con Mieloma Bence-Jones



RECORDEMOS

La primera causa de muerte en el Mieloma son las infecciones. La segunda, la Insuficiencia Renal (cuya causa más frecuente es la hipercalcemia)



RECORDEMOS

Si hay amiloidosis asociada puede encontrarse síndrome del túnel carpiano o neuropatía periférica

e) SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD

- Es raro en el Mieloma.
- Más frecuente en componente monoclonal IgM.
- *Infrecuente en el mieloma de Bence-Jones (MIR).*
- Clínica: cansancio, astenia, diátesis hemorrágica, diplopia, hemorragia retiniana, cefalea, vértigo, ACV, ICC, Raynaud, trombosis, fallo renal...
- Tratamiento de elección: plasmaféresis.



repeMIR

En el mieloma de Bence-Jones es frecuente la ausencia de un pico electroforético en suero (3MIR)

2.3. Diagnóstico

TRIADA CLÁSICA

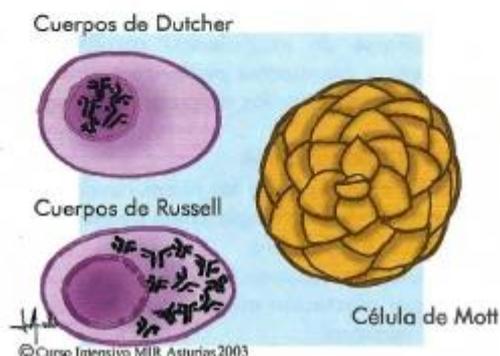
- Plasmocitosis medular > 10% (o plasmocitoma en M.O.)
- Lesiones líticas (no atribuibles a otra causa)
- Componente M en suero ≥ 3 g/dL, (o presencia de cadenas ligeras en orina)

A. ANALÍTICA

- Anemia (7MIR).
- *Inmunoglobulina monoclonal elevada asociada a disminución de las Ig policlonales normales*
- Aumento de VSG (90%)(3MIR).
- Hipercalemia (30%)(3MIR).

B. MIELOGRAMA

- Fundamental para el diagnóstico (3MIR).
- Infiltrado de células plasmáticas monoclonales > 10%, CD 38 + y CD 138+.
- Aumento de células plasmáticas anormales: provocando inclusiones intranucleares de inmunoglobulinas (*cuerpos de Dutcher*) o intracitoplasmáticas (*cuerpos de Russell*), pudiendo dar lugar a las *mórulas (células de Mott)*.



repeMIR

El examen morfológico de la médula ósea es fundamental para el diagnóstico del mieloma múltiple. (3+)

C. ESTUDIO DE INMUNOGLOBULINAS (ANEXO)

- Electroforesis: *Cuantitativo*. Pico monoclonal (base estrecha). Hay un 1 % de mielomas no secretores.
- Inmunolectroforesis: *Cualitativo*.
- Otros: RIA, Inmunodifusión radial.



RECORDEMOS

Hay que desconfiar siempre del diagnóstico de mieloma si no hay componente M.

Así, ante un paciente con dolores óseos y lesiones osteolíticas sin componente M, habría que pensar antes en una neoplasia metastásica que uno de los raros mielomas no secretores.

MIR 13 (10106): Acude al Servicio de Urgencias un hombre de 72 años con una fractura patológica en fémur izquierdo. Tras la intervención quirúrgica, se realiza el estudio diagnóstico para averiguar la patología subyacente con los siguientes hallazgos: hemoglobina 9,5 g/dl, proteínas totales 11 g/dl (VN: 6-8 g/dl), albúmina sérica 2 g/dl (VN: 3,5-5,0 g/dl), beta 2 microglobulina 6 mg/l (VN: 1,1-2,4 mg/l), creatinina sérica 1,8 mg/dl (VN: 0,1-1,4 mg/dl). Indique cuáles serían las pruebas diagnósticas necesarias para confirmar el diagnóstico más probable:

1. Serie ósea radiológica y aspirado de médula ósea.
2. Electroforesis sérica y urinaria y pruebas de función renal.
3. Aspirado de médula ósea y concentración de calcio sérico.
4. Aspirado de médula ósea y electroforesis sérica y urinaria.
5. Biopsia de la fractura patológica y serie ósea radiológica.

MIR 95 FAMILIA (3966): Un hombre de 74 años presenta, desde hace 3 meses, dolores óseos generalizados, debilidad y pérdida discreta de peso. Se le practicó una analítica, que mostró anemia moderada normocítica y normocrómica y creatinina sérica de 2,5 mg/dl ($N < 1.1$). ¿Cuál de las siguientes exploraciones no es útil para confirmar la sospecha diagnóstica?:

1. Gammagrafía ósea
2. Radiología de cráneo.
3. Aspirado medular.
4. Dosificación de inmunoglobulinas.
5. Determinación de proteinuria.

2.4. Clasificación por estadios del mieloma múltiple (Durie & Salmon)

(2MIR) NO ESTUDIAR

	I	II	III
Hb (g/dl)	> 10 g/dL		< 8,5
Ca	\emptyset (<12 mg/dl)		> 12
Rx	\emptyset o lesión ósea solitaria		Lesiones líticas avanzadas
Componente M			
• IgG (g/dl)			> 7
• IgA (g/dl)	< 5		> 5
• Cadenas L en orina (g/24h)	< 3		> 5
	< 4		> 12
Masa tumoral	Baja (<0.6)		Elevada (>1.2)

- Subclasificación según niveles séricos de Creatinina (MIR):
A: < 2mg/dl
B: > 2mg/dl.
- Subclasificación internacional de estadios según niveles de la $\beta 2$ -microglobulina: Estadio I: < 3.5 $\mu\text{g/ml}$.
Estadio II: 3.5 - 5.5 $\mu\text{g/ml}$
Estadio III: > 5.5 $\mu\text{g/ml}$.



ATENCIÓN

"La $\beta 2$ -M es el principal factor de supervivencia y puede sustituir a la clasificación por estadios"

MIR 00 (6974): Mujer de 73 años que acude a la consulta por presentar fracturas vertebrales de instauración reciente. Tuvo la menopausia 22 años antes y no fue tratada con estrógenos. Ha perdido 5 kilos en cuatro meses. A la exploración se observa cifosis y dolor a la percusión de columna. La Hb es de 9 g/dl (normal > 12), velocidad de sedimentación 85 mm/hora, creatinina de 2,1 mg/dl (normal < 1,5) y el calcio de 10,9 mg/dl (normal 8,5-10,5) con una albúmina de 3,2 g/dl. La siguiente prueba diagnóstica debe ser:

1. PTH sérica.
2. 1,25 (OH)₂ vitamina D en sangre.
3. Proteinograma sérico.
4. Gammagrafía ósea.
5. Densitometría ósea.

MIR 04 (7877): Entre los estudios diagnósticos rutinarios que se le realizan a un paciente con sospecha de mieloma múltiple, se incluyen los siguientes EXCEPTO uno, ¿cuál es?:

1. Determinación de beta-2 microglobulina.
2. TAC toraco-abdominal.
3. Cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas
4. Radiografías óseas seriadas.
5. Punción de la grasa subcutánea.



ANULADA

2.5. Factores de mal pronóstico

- β_2 -microglobulina \uparrow .
- IL-6 \uparrow



RECORDEMOS

La cantidad de componente M en el suero es una medida fiable de la masa tumoral. Ello hace que sea un marcador tumoral excelente; no obstante no es lo suficientemente específico como para emplearlo en la detección de casos asintomáticos



ATENCIÓN

La insuficiencia renal es el factor individual con mayor influencia pronóstica desfavorable. No obstante, el factor pronóstico más importante es la sensibilidad de la clona al tratamiento citostático (MIR).

2.6. Tratamiento

Los pacientes con mieloma quiescente no deben de tratarse hasta que presenten síntomas (4MIR)

A. QUIMIOTERAPIA

- Fármacos: Alquilantes + Prednisona
 - a) Ciclofosfamida (MIR): mejor en insuficiencia renal o trombopenia.
 - b) Melfalán
 - c) Clorambucil

Con la combinación de alquilantes y corticoides se obtiene una respuesta del 50% con una supervivencia de 2-3 años.

- Lenalidomida y Bortezomib: nueva generación de fármacos para mielomas que siguen avanzando a pesar del tratamiento con los alquilantes+corticoides.

B. RADIOTERAPIA LOCAL

- De elección en el mieloma solitario y plasmocitoma extramedular, asociada a cirugía.
- Tratamiento de fracturas patológicas y grandes lesiones líticas de huesos largos y vértebras.

C. TRASPLANTE DE P.H. AUTOLOGO

- Se emplea como tratamiento de intensificación en pacientes menores de 65 años (MIR).
- Superior a la quimioterapia en terminos de respuestas completas y en supervivencia libre de progresión y global.
- Por su buena tolerancia se plantea un segundo trasplante ante recaídas del primero.

D. TRASPLANTE DE P.H. ALOGÉNICO

- Se emplea con fines curativos pero la elevada mortalidad (30-50%) junto a la avanzada edad de la mayoría de los enfermos hacen que sea una opción restringida a una minoría.

E. MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

Antiálgicos, hidratación, halopurinol, ...

2.7. Pronóstico

Supervivencia muy variable: de meses a 10 años en función de los factores pronósticos: afección general, función renal, cifras de Hb, Ca, albúmina, b2- microglobulina, citogenética...

MIR 08 (8914): Con respecto al tratamiento del mieloma múltiple, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?:

1. La mayoría de pacientes experimentan remisión completa con melfalan y prednisona.
2. Se logran respuestas que alargan la supervivencia más allá de 15 años.
3. Los pacientes jóvenes pueden beneficiarse de altas dosis de quimioterapia seguida de autotrasplante de precursores hematopoyéticos.
4. Se deben utilizar estrategias de quimioterapia de inducción, consolidación y mantenimiento como en las leucemias agudas.
5. El trasplante alogénico es el de elección en pacientes ancianos.



ATENCIÓN

Actitud Terapéutica ante un Mieloma

Alquilantes + nuevos fármacos + corticoides
 ↓
 Trasplante autólogo
 ↓ si hay recaída
 2º Trasplante autólogo

3. Macroglobulinemia de Waldenström vs Mieloma

- También es de etiología desconocida y afecta más a varones. Edad avanzada.

	MIELOMA	MACROGLOBULINEMIA
Proliferación celular	Plasmáticas	Linfoplasmocitoides (MIR)
Paraproteínas	Ig (G, A, D, E, M), cadenas L	Ig M (3MIR)
Pancitopenia	+	Anemia (leucos y plaquetas \pm \emptyset)
Osteólisis	++	No (2MIR)
Hipercalcemia	++	No
Proteinuria de Bence-Jones	++ (>50%)	- (<20%)
Insuficiencia renal	++	+ (\diamond)
Síndrome de hiperviscosidad	+	+++ (\spadesuit)(3MIR)
Infiltración extramedular	+	++
Crioglobulinemia	\pm	++ (pura)
Linfadenopatía y esplenomegalia	- (MIR)	+++
Tratamiento	Alquilantes + nuevos fármacos + Prednisona Trasplante	<ul style="list-style-type: none"> • No deben tratarse enfermos asintomáticos. • Plasmaféresis para la hiperviscosidad. • Farr: Clorambucil; Rituximab en combinaciones • Harr: Monoterapia con Fludarabina, Cladribina...
Pronóstico	Malo	Mejor

(♦): La IgM se elimina poco por los riñones debido a su tamaño y sólo el 20% excretan cadenas L (más frs las κ)

(♣): **Síndrome de hiperviscosidad:** provoca alteraciones visuales (disminución de la a.v., hemorragias y tortuosidad en fondo de ojo), diátesis hemorrágicas (epistaxis, hemorragias, púrpuras...), clínica neurológica (ACV, cefaleas, vértigos...), problemas cardiovasculares (I.C.C., hipervolemia,...)

MIR 12 (9863): (99) En la macroglobulinemia de Waldenström se producen todas las manifestaciones que se indican EXCEPTO una:

1. Lesiones osteolíticas.
2. Proliferación de linfoplasmocitos.
3. Componente monoclonal IgM.
4. Hiperviscosidad.
5. Adenopatías y esplenomegalia.

4. Gammapatia monoclonal benigna/idiopática o de significado incierto

- Más frecuente que el mieloma (más del 1% de los mayores de 60 años). (MIR)
- Plasmocitosis en médula ósea < del 10% (MIR)
- Produce Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E, y rara vez cadenas ligeras.
- Componente monoclonal menor de 3 g/dl.
- No tienen proteína de Bence Jones en la orina.
- No tienen anemia, insuficiencia renal, lesiones líticas ni hipercalcemia (MIR)
- El índice de timidina tritiada es inferior al 1% (MIR).
- Entre un 11 y un 25% evolucionan a Mieloma.
- No requiere tratamiento (MIR)

MIR 01 (7091): De las siguientes, ¿qué afirmación referente a la gammapatía monoclonal idiopática es FALSA?

1. Es la más prevalente de las gammapatías monoclonales.
2. Puede evolucionar a mieloma y otras gammapatías monoclonales agresivas.
3. No produce lesiones osteolíticas.
4. No suele disminuir la tasa de las inmunoglobulinas policlonales.
5. Debe ser tratada sistemáticamente en prevención de transformación en formas agresivas.

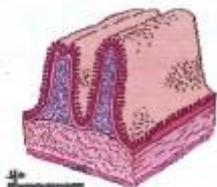
Recordar que no siempre es necesario tratar...

Jóvenes asintomáticos con trombocitosis esencial
Pacientes con LLC en estadio A
Fases iniciales de tricoleucemia
Mieloma quiescente
Waldenström

	REPASO		
	MIELOMA MULTIPLE	MIELOMA QUIESCENTE	GAMMAPATÍA MONOCLONAL BENIGNA
Componente Monoclonal	>3 gr/dL	> 3 gr/dL	< 3 g/dL
Plasmocitosis Medular	> 10%	> 10%	< 10%.
Clínica	Sintomático	Asintomático	Asintomático
Tratamiento	Alquilantes + Prednisona	Cuando aparezca clínica	No suele requerir

5. Enfermedades de las cadenas pesadas (anexo)

	α (Seligman) (la más frecuente)	γ (Franklin)	μ (Forte)	δ (Vilpo)
Edad	Jóvenes	Adultos	Adultos	Viejos
Síntomas	Síndrome de malabsorción	Edemas de paladar Infecciones de repetición	≈ LLC	≈ MM
Adenopatías periféricas	-	++	±	-
Hepato-esplenomegalia	-	+	+	-
Cadena pesada	Fracción Fc α	Fracción Fc γ	Polímeros μ	Tetrámero δ
Proteinuria Bence-Jones	-	-	+ (60% κ)	-
Aspirado medular	∅	Infiltración células linfoplasmocitarias	Infiltración céls. Linfoplasmocitarias	Infiltración plasmática
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Inicial: Tetraciclinas • Avanzado: Pauta de Linfomas de alto grado 	Alquilantes	Como LLC	Como Mieloma





RESUMEN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Se definen las gammopatías monoclonales como enfermedades donde existe una proliferación incontrolada de un clon de linfocitos B o plasmocitos que sintetizan una inmunoglobulina monoclonal (componente o proteína M).

1. MIELOMA MULTIPLE O ENFERMEDAD DE KAHLER

- Es la neoplasia de células plasmáticas más frecuente. Afecta con más frecuencia a varones de raza negra.
- Los mielomas pueden ser:
 - **Medulares**, cursan con alteración del mielograma.
 - El tipo más frecuente es el **IgG**, de evolución lenta.
 - El tipo **IgA** es de curso rápido y agresivo.
 - En el mieloma de **Bence-Jones** se produce una proliferación incontrolada de cadenas ligeras tipo κ que se eliminan por la orina, con lo cual no aparece el componente monoclonal en la electroforesis plasmática. El tipo **IgM** es similar a la macroglobulinemia de Waldenström, pero con afectación ósea – hipercalcemia: osteolisis-.
 - **Extramedulares**, cursan con mielograma normal.
 - El **plasmocitoma óseo solitario** es una lesión única, frecuentemente en la columna torácica que predomina en varones y se trata con radioterapia. Puede evolucionar a un mieloma medular o recidivar.
 - El **plasmocitoma extramedular** suele afectar a varones en tejido submucoso de nasofaringe. Se trata con Radioterapia. No suele recidivar.
- Un mieloma quiescente es un mieloma sin sintomatología clínica. No requiere tratamiento hasta que tenga clínico.
- En el mieloma hay **infiltración de la médula ósea**, provocando una anemia normocítica, alteración de las plaquetas y de los leucocitos (hay un aumento de las infecciones, que son la primera causa de muerte, debido a la disminución de inmunoglobulinas normales y a la existencia de Ac anormales).
- Las células T funcionan bien.
- Son **infrecuentes la esplenomegalia y las adenopatías**.
- Los **dolores óseos son el síntoma más frecuente**: hay osteolisis (cráneo, la pelvis y columna) con fracturas patológicas e hipercalcemia debido a un aumento del FAO.
- La radiografía es el mejor método para diagnosticar las osteolisis (criterio menor). Fosfatasa alcalina sérica \emptyset .
- Hay **afectación renal en un 50%**.
 - La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal (2ª causa de muerte).
 - La **proteinuria de Bence-Jones** (excreción excesiva de cadenas ligeras) lesiona las células tubulares pudiendo provocar una ATR 2 (Sdme de Fanconi) o ATR 1. En fases tardías provoca el riñón del mieloma.
- Otras afecciones: amiloidosis secundaria (asociado a neuropatía periférica o síndrome del tunel carpiano), alteraciones hemorrágicas (el componente monoclonal recubre las plaquetas normales), afectación neurológica. Hay un síndrome de hiperviscosidad sobre todo en IgM, IgG e IgA, pero es poco frecuente. El tratamiento es la plasmaféresis.
- Junto a la analítica descrita anteriormente, **el mielograma es fundamental para el diagnóstico**: infiltrado de células plasmáticas monoclonales mayor del 10%. CD 138+
- La triada clásica diagnóstica es la asociación de una plasmocitosis medular >10%, demostración de lesiones líticas y un componente M en suero, orina o ambos.
- Durie y Salmón clasifican los mielomas en estadios I, II y III en función de los valores de la Hb, Ca, la producción del componente M, la masa tumoral y el estudio radiológico.
- La $\beta 2$ -microglobulina es el principal factor de supervivencia (peor pronóstico si > 5.5 μ g/ml) y puede sustituir a la clasificación por estadios.
- Son factores de mal pronóstico el \uparrow de: $\beta 2$ -microglobulina, IL-6, LDH y timidina cinasa, así como del índice de división celular.
- La cantidad de componente M en el suero es una **medida fiable** de la masa tumoral. Ello hace que sea un marcador tumoral excelente aunque no lo suficientemente específico como para emplearlo en la detección de casos asintomáticos.
- El tratamiento de elección consiste en asociar **Alquilantes a Prednisona**. La Radioterapia local es útil en el Mieloma solitario y plasmocitoma extramedular; también en fracturas patológicas. El trasplante ha de buscarse como tratamiento definitivo. El TPH autólogo se utiliza para intensificar la quimioterapia.
- Hay nuevos fármacos útiles ante falta de respuesta a tratamiento: **Lenalidomida y Bortezomib**

2. GAMMAPATIA MONOCLONAL BENIGNA O IDIOPATICA O DE SIGNIFICADO INCIERTO

- Más frecuente que el Mieloma. Consiste en la asociación de un componente monoclonal < 3 g/dl junto a una plasmocitosis medular menor del 5%.
- Puede producir Ig G, Ig A, Ig M, Ig D o Ig E, pero rara vez cadenas ligeras (no suele cursar con Proteinuria de Bence Jones)
- No cursa con sintomatología acompañante: no anemia, insuficiencia renal, lesiones líticas ni hipercalcemia.
- No requiere tratamiento.

3. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

- Hay una proliferación de células linfoplasmocitoides.
- La paraproteína aumentada es la **IgM**.
- No hay osteolisis ni hipercalcemia. Rarísima la proteinuria de Bence-Jones y la insuficiencia renal.
- Es característico del síndrome la existencia de hiperviscosidad, linfadenopatías y esplenomegalia.
- Los enfermos asintomáticos **no deben tratarse** hasta que existan signos evidentes de progresión de la enfermedad.
- Tratamiento de elección: **Clorambucil, Rituximab (Farr)**; monoterapia con **Fludarabina, Cladribina, Rituximab. (Harr)**. Plasmaféresis ante un síndrome de hiperviscosidad.

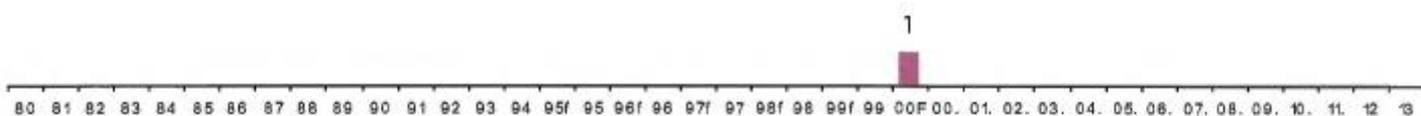
4. ENFERMEDADES DE LAS CADENAS PESADAS

- La enfermedad de Seligman (cadenas alfa) cursa con un síndrome de malabsorción. Frecuente en jóvenes. En el estadio inicial se trata con Tetraciclinas y después como si fuera un linfoma de alto grado.
- La enfermedad de Franklin (cadenas gamma) cursa con edemas de paladar e infecciones de repetición. Se trata con alquilantes.
- La enfermedad de Forte (cadenas mu) cursa clínicamente de forma similar a la leucemia linfática crónica y se trata como ella. Hay proteinuria de Bence-Jones (60% κ).
- La enfermedad de Vilpo (cadenas Delta) cursa como un mieloma y se trata como tal.

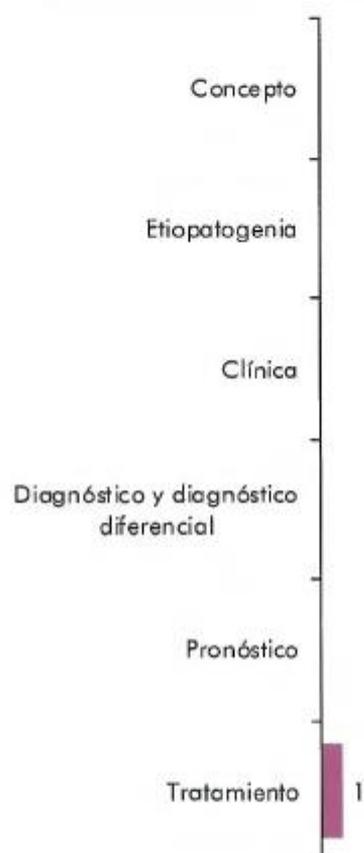
5. MIELOMA QUIESCENTE VERSUS GAMMAPATÍA MONOCLONAL BENIGNA

	MIELOMA QUIESCENTE	GAMMAPATÍA MONOCLONAL BENIGNA
Componente Monoclonal	Mayor de 3 gr/dL	Menor de 3 g/dL.
Plasmocitosis Medular	Mayor del 10-20%	Menor del 10%.
Clínica	Asintomático	Asintomático
Tratamiento	Cuando aparezca sintomatología	No suele requerir

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



1. Concepto

Son un grupo de enfermedades infrecuentes de etiología desconocida, que se caracterizan por la proliferación de mastocitos en diversos órganos y tejidos del organismo como la piel, la médula ósea, el tubo digestivo y otros.

2. Etiopatogenia

Desconocida

3. Clínica

- La manifestación clínica más característica además del prurito es el sofoco (**flushing**): accesos de calor facial y enrojecimiento sin sudación.
- En algunos pacientes el dolor abdominal es el síntoma predominante, acompañado de manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos, diarreas), fiebre y astenia.
- Otras:
 - ✓ Palpitaciones, dolor torácico, dificultad respiratoria, hipotensión/hipertensión, taquicardia, pérdida de conciencia de breve duración.
 - ✓ En las formas agresivas, síntomas inespecíficos: astenia, pérdida de peso, disnea, sudación nocturna.
 - ✓ Hipertensión portal, por infiltrado hepatoesplénico

4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

- El diagnóstico es sencillo si existen lesiones cutáneas maculopapulares marrónáceas que se enrojecen con el rascado (Signo de Darier).
- El diagnóstico de afección sistémica se basa, fundamentalmente, en el estudio de la médula ósea (MIR): lesiones constituidas por mastocitos asociados a fibrosis e infiltrado de linfocitos, eosinófilos o ambos.
- La citometría de flujo representa una técnica más sensible y específica dada su capacidad para detectar el inmunofenotipo aberrante de los mastocitos de MO, con expresión de los antígenos CD2 y CD25.
- Estudio óseo mediante RM y densitometría: lesiones óseas escleróticas. En ocasiones osteopenia asociada a aplastamientos vertebrales.
- El flushing plantea diagnóstico diferencial con otras entidades como feocromocitoma o tumor carcinoide

5. Pronóstico

Depende de la forma clínica de la enfermedad:

- **Buen pronóstico:** mastocitosis cutáneas puras y mastocitosis sistémicas indolentes;
- **Pronóstico desfavorable:** mastocitosis agresivas
 - En las formas asociadas a las hemopatías, el pronóstico depende de la hemopatía acompañante.
 - La leucemia de mastocitos tiene pronóstico infausto (esperanza de vida inferior a 6 meses)

CLASIFICACIÓN DE MASTOCITOSIS

1. Mastocitosis indolentes
 - Mastocitosis cutánea
 - Mastocitosis sistémica (con o sin afectación cutánea)
2. Mastocitosis asociada a hemopatías (con afección cutánea)
3. Mastocitosis agresiva (con o sin afección cutánea). También llamada mastocitosis linfadenopática con eosinofilia
4. Leucemia de mastocitos

6. Tratamiento

1. Profilaxis de la desgranulación mastocitaria. Evitar:
 - **Agentes físicos** (temperaturas extremas, ejercicio físico)
 - **Medicamentos** (aspirina, mórnicos, AINEs, relajantes musculares, inductores empleados en anestesia general)
2. En ataques agudos acompañados de síncope: infusión i.v. de líquidos y adrenalina.
3. Tratamiento sintomático: cromoglicato sódico oral + bloqueadores de receptores H₁ y H₂ de histamina, corticoides.
4. Esplenectomía, en formas agresivas.
5. IFN: mastocitosis agresivas

MIR 00 Familia (6572): Se encuentra usted ante un paciente que le envían con la sospecha de padecer, por la historia clínica y la exploración física, especialmente las lesiones cutáneas, una mastocitosis sistémica. ¿Qué prueba debe realizar para confirmar el diagnóstico?:

1. La búsqueda del signo de Darier (producción de habones y eritema tras la manipulación digital de una lesión cutánea).
2. Una gastroscopia diagnóstica de úlcus gastroduodenal.
3. Repetición seriada de los niveles de histamina sanguínea.
4. Biopsia de médula ósea.
5. Biopsia de la lesión cutánea.

Número de preguntas del capítulo en el MIR

80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 00F 00. 01. 02. 03. 04. 05. 06. 07. 08. 09. 10. 11. 12 13

Número de preguntas de cada tema

Clasificación	}
Histiocitosis de las células de Langerhans	
Histiocitosis acumulativas	

- El sistema mononuclear fagocítico (SMF) comprende todas las células derivadas de los precursores monocíticos de la M.O. (monoblasto y monocito) además de macrófagos e histiocitos de diversos órganos (tejido conjuntivo, células de Kupfer, células de Langerhans, osteoclastos, microglía, macrófagos alveolares).
- La patología del SMF incluye todos los procesos en los que se afectan las células derivadas del monoblasto o CFM-M, que posee receptores del factor de crecimiento monocítico-macrófago o factor estimulante de colonias 1.

1. Clasificación

1.1. Trastornos de los monocitos

- Monocitopenia: anemia aplásica, tricoleucemia, glucocorticoides.
- Monocitosis
 - Benigna: reactiva.
 - Premaligna: monocitosis idiopática crónica.
 - Maligna: M5, M4.

1.2. Trastornos de los histiocitos o macrófagos

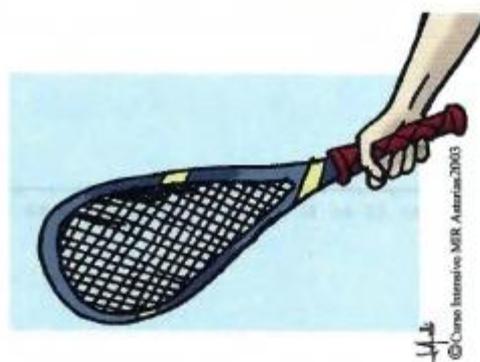
- DEFICIT: Osteopetrosis
- EXCESO
 - Histiocitosis de células de Langerhans
Equivalente a la Histiocitosis X.
 - Granuloma eosinófilo.
 - Hand-Schüller-Christian.
 - Letterer-Siwe.
 - Síndromes hemofagocíticos
 - Síndromes histiocíticos malignos
 - Histiocitosis acumulativas

2. Histiocitosis de las células de Langerhans

Diversos procesos cuya principal característica es la proliferación de histiocitos con una morfología parecida a las de las células de Langerhans. Históricamente, la Histiocitosis X (granulomatosis de las células de Langerhans) comprende tres variedades clínicas.

2.1. Anatomía patológica

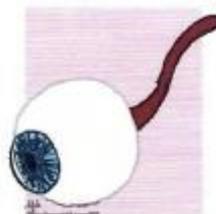
- Característica la proliferación de las células de Langerhans.
- La lesión básica es el granuloma constituido por células de Langerhans (con cuerpos X o gránulos de Birbeck o en raqueta, se exigen para el diagnóstico de certeza), monocitos, linfocitos y eosinófilos.



Cuerpos en X o gránulos de Birbeck o en raqueta.

2.2. Formas clínicas

	Granuloma Eosinófilo	Hand-Schüller-Christian	Letterer-Siwe
Edad	Niños y adultos jóvenes	Niños	Niños menores de 2 años
%	60-80	15-40	10
Características	<ul style="list-style-type: none"> • Forma clínica más frecuente • Huesos planos (cráneo). Lesiones en sacabocados. Puede ser uni o multifocal 	<ul style="list-style-type: none"> • Exoftalmos, • Diabetes insípida • Lesiones óseas destructivas 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma más grave. Curso agudo. • Hepatoesplenomegalia, • Linfadenopatía, • Diátesis hemorrágica, • Anemia, • Hiperplasia generalizada de los macrófagos tisulares, etc...
Tratamiento.	Cirugía + RT	Poliquimioterapia	Poliquimioterapia



3. Histiocitosis acumulativas (anexo)

Este tema es visto en Endocrinología. Es una tabla de consulta; en ningún caso para estudiarla

	Déficit	Clínica
GLUCOGENOSIS		
I	Glucosa 6-fosfatasa	Hipoglucemia, hepatomegalia, acidosis láctica
II (Pompe)	α (1-4) glicosidasa	Cardiomegalia, hepatomegalia, debilidad muscular, macroglósia
III	Amilo 1-6 glucosidasa	Hepatomegalia, miopatía
IV	Amilo 1,4-6 transglucosidasa	Hepatomegalia, cirrosis
IV	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia
ESFINGOLIPIDOSIS		
GM1 (ar) Tipo 1: Infantil Tipo 2: Juvenil	GM1- gangliósido- β -galactosidasa	Neurológica. manchas rojo-cereza en retina Alteraciones neurológicas más moderadas
GM2 (ar) Tay-Sachs Sandoff	Hexosaminidasa A Hexosaminidasa A y B	Alteraciones neurológicas. Mancha rojo cereza Alteraciones visuales por degeneración macular. Mancha rojo cereza
Leucodistrofia metacromática (ar)	Arilsulfatasa A	Paraplejia espática. Deterioro mental grave. Desmielinización de nervios periféricos
Krabbe (ar)	Galactocerebrosida	Convulsiones. Deterioro mental
Fabry (dominante ligada al x)	α -Galactosidasa A	Petequias, Angioqueratoma, I ^o renal
Gaucher (ar)	β -glucocerebrosidasa	Esplenomegalia. Alteraciones neurológicas. Deformidades óseas
Niemann-Pick (ar)*	Esfingomielinasa A y B	Hepatoesplenomegalia. Trastornos neurológicos. Mancha rojo cereza
Farber (ar)	Ceraminidasa	Nódulos subcutáneos. Artropatía. Trastornos neurológicos
MUCOPOLISACARIDOSIS		
Hurler (ar)	α -iduronidasa	Rinitis, cifosis, opacificación corneal, macrocefalia, dismorfia facial. Trastornos neurológicos
Hunter (Ligada al X)	Iduronato sulfatasa	Similar al Hurler. No opacidad corneal
Sanfilippo (ar)	Varios tipos	Displasia ósea. Trastornos neurológicos
Morquio (ar)	Galactosamina-6-sulfatasa	Displasia ósea
MUCOLIPIDOSIS		
III (ar)	Varios	Hepatoesplenomegalia. Dismorfia facial
OTRAS		
Wolman (ar)	Lipasa ácida	Diarrea. Hepatoesplenomegalia. Calcificación de glándulas suprarrenales
Salla	Alteración en el mecanismo de transporte de membrana	Retraso mental y alteraciones óseas

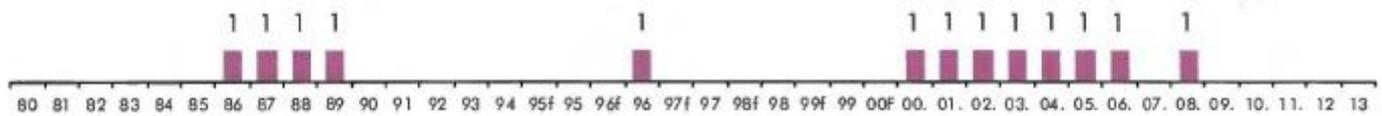
* Existe una variante de este síndrome que se denomina "Sdr del histiocito azul-marino" que se caracteriza por un déficit parcial de esfingomielinasa. Clínicamente cursa con hepatoesplenomegalia y alteraciones oculares, nerviosas y pulmonares.



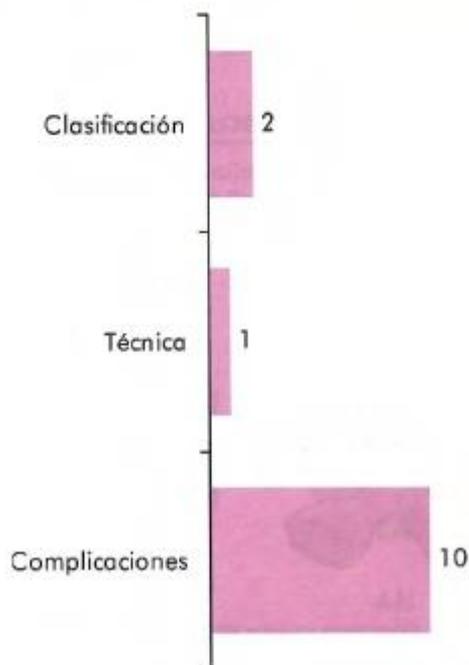
RESUMEN DE PATOLOGÍA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO (ANEXO)

- El sistema mononuclear fagocítico comprende todas las células derivadas de los precursores monocíticos de la médula ósea (monoblasto y monocito) además de macrófagos e histiocitos de diversos órganos (tejido conjuntivo, células de Kupffer, células de Langerhans, osteoclastos, microglia, macrófagos alveolares).
- El **granuloma eosinófilo** es la forma más frecuente y de mejor pronóstico. Más frecuente en niños y adultos jóvenes. Suele afectar a huesos planos. Tratamiento con *Cirugía + Radioterapia*.
- La **enfermedad de Hand-Schüller-Cristian** afecta a niños. Cursa con exoftalmos, diabetes insípida y lesiones óseas destructivas. Se trata con *Poliquimioterapia*.
- La **enfermedad de Letterer-Siwe** aparece en niños menores de 2 años. Es la forma más grave. Cursa con hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, diátesis hemorrágica, anemia, hiperplasia generalizada de los macrófagos tisulares. Se trata con *Poliquimioterapia*.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



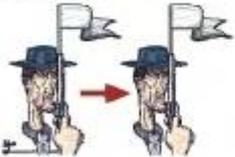
Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- La incompatibilidad de grupos sanguíneos eritrocitarios no es una barrera para el T.M.O. /T.P.H.
- Ha de sospecharse una **EICH aguda** ante la aparición de una erupción maculopapulosa en palmas y plantas, sintomatología intestinal y aumento de transaminasas en un paciente en el primer trimestre post-trasplante/transfusión. Es producida por los linfocitos T alogénicos del injerto (3MIR). Es la complicación más temible
- El rechazo del injerto tiene una base inmunológica.

1. Clasificación

TIPOS	DONANTE	DR	HLA	COMPLICACIONES
Autólogo 	Paciente	Idénticos	Idénticos	<ul style="list-style-type: none"> • Recaída de enfermedad
Singénico 	Gemelo univitelino	Idénticos	Idénticos (MIR)	<ul style="list-style-type: none"> • No hay Rechazo ni EICH (MIR)
Alogénico 	Otros	Distintos pero compatibles	HLA (A,B,C) HLA D	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunológicas Rechazo (MIR) EICH (2MIR) • Inmunodepresión • Infecciones • Neumonía intersticial

• El TPH (trasplante de precursores hematopoyéticos) es un tratamiento curativo para un número cada vez mayor de enfermedades. En el momento actual, el objetivo es generar una hematopoyesis que ha sido eliminada por la administración de fármacos citotóxicos o radiaciones ionizantes. En más de la mitad de los casos el donante de los progenitores es el propio paciente.

- La fuente clásica para el trasplante era la médula ósea, pero hoy en día no es la única, empleándose también la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical.
- La mayoría de los TPH se efectúa ahora utilizando los progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica (venas antecubitales de los antebrazos) porque hay gran número y se obtienen de forma poco dañina para el donante. Para conseguir una adecuada movilización de los progenitores de la M.O. a sangre periférica se **administran G-CSF al donante (MIR)**
- El primer trasplante a partir de progenitores de sangre de cordón umbilical (SCU) se realizó en 1988 (2MIR). Estos contienen un volumen reducido y una gran cantidad de progenitores.
- La práctica totalidad de las células con capacidad para regenerar la hematopoyesis presentan en su membrana una molécula reconocida por los AcMo del grupo CD34, por lo que "progenitores hematopoyéticos" y "células CD34" son sinónimos.
- La **incompatibilidad de grupos sanguíneos eritrocitarios (Ej. ABO) no es una barrera para el T.P.H. (MIR)**

MIR 00 (6823): En relación con los avances que se han producido en los últimos años en el área del trasplante de médula ósea, específicamente en el procedimiento conocido como trasplante de progenitores hematopoyéticos, señale cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**:

1. Las células madre de la médula ósea se pueden obtener fácilmente de la sangre periférica mediante movilización con citocinas y leucaféresis.
2. La aplicación de células madre de cordón umbilical es un procedimiento experimental sin empleo aún en la clínica habitual.
3. Las células madre criopreservadas pueden permanecer más de diez años con perfecta viabilidad.
4. Las células madre hematopoyéticas pueden seleccionarse por métodos inmunológicos.
5. Si un paciente carece de donante HLA compatible se le puede realizar un trasplante alogénico con células provenientes de un donante no emparentado HLA compatible.

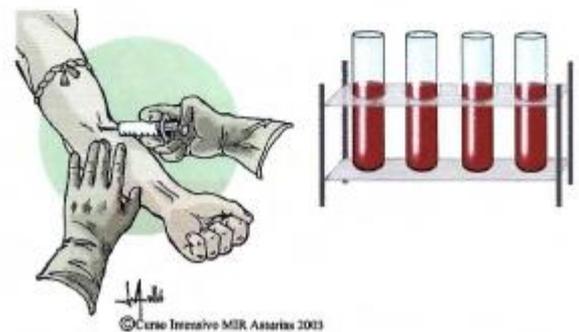
2. Técnica

2.1. Régimen preparatorio del receptor

- El objetivo es conseguir la disminución del rechazo y eliminación de células tumorales. Se utiliza distintos quimioterápicos dependiendo de la enfermedad de base.

2.2. Extracción de precursores del donante

- Anestesia general, si se realiza punción-aspiración de las crestas ilíacas o del esternón (T.M.O.)
- Si se realiza la extracción de precursores desde sangre periférica no es necesaria la anestesia general.



Extracción de precursores desde sangre periférica

2.3. Conservación del injerto

- Se utiliza la criopreservación en el autotrasplante, a -200°C en nitrógeno líquido.
- **Permanece más de diez años con perfecta viabilidad (MIR).**

2.4. Infusión del injerto



2.5. Soporte del paciente sin función medular

- G-CSF, GM-CSF: acortan el periodo de granulocitopenia.
- **Transfusiones:** todos los productos deben ser previamente irradiados para inactivar los linfocitos.
- Hemocultivos frecuentes para descartar infección.
- Si fiebre: aminoglucósido activo frente a *Pseudomonas* + antibiótico de amplio espectro para gramnegativos, hasta que los granulocitos sean mayores de 500. Si sigue la fiebre aunque los cultivos sean negativos: vancomicina o anfotericina

MIR 01 (7090): En relación con los avances que se han producido en los últimos años en el área de Trasplante de Médula Ósea, también conocido como Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, señale cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera:

1. Las células madre hematopoyéticas sólo se pueden obtener de la médula ósea.
2. La aplicación de células madre de cordón umbilical es un procedimiento experimental sin empleo aún en la clínica habitual.
3. Las células madre hematopoyéticas sólo pueden permanecer un máximo de cinco años criopreservadas con perfecta viabilidad.
4. Si un paciente carece de donante HLA familiar compatible se le puede realizar un trasplante alogénico con células provenientes de un donante no emparentado HLA compatible.
5. Las células madres hematopoyéticas no pueden seleccionarse por métodos inmunológicos debido a que no se conocen con exactitud sus determinantes antigénicos.

3. Complicaciones

Mortalidad global del TMO: 20-30%

3.1. Toxicidad del régimen preparatorio

- Náuseas, vómitos. Mucositis oral.
- Cistitis hemorrágica (Ciclofosfamida).
- Enfermedad venooclusiva del hígado. Frecuencia de aparición: 20%. Fatal en un tercio de los casos.
- Retraso del crecimiento en los niños (por Rt), etc...

3.2. Rechazo del injerto

- Causa más frecuente: Inmunológica (por sistema linfóide del receptor) consecuencia de sensibilización por transfusiones previas y régimen preparatorio poco inmunosupresor.

3.3. Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

Es la complicación más temible, se origina por células inmuno-competentes del injerto del donante (MIR).

A. EICH AGUDA

- Provocada por linfocitos T alogénicos del injerto que luchan contra las células de receptor (MIR).
- Aparece en el primer trimestre tras el trasplante (MIR).
- Complicación más característica del TPH alogénico (2MIR).
- Frecuencia de aparición: Más del 50%. Fatal: 20%.
- Ejerce cierto efecto protector (injerto versus leucemia) contra recaídas en leucemias (MIR).

a) Manifestaciones clínicas

- Piel: Primer signo de la EICH aguda. Erupción maculopapular que afecta palmas y plantas (2MIR). Puede evolucionar a eritrodermia y exfoliación.
- Tubo gastrointestinal: Diarrea (MIR). Puede evolucionar a dolor abdominal e íleo.
- Hígado: Ictericia con aumento de transaminasas (MIR).



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

EICH aguda: dermatosis de palmas y plantas

b) Tratamiento

Corticoides y GAT.

MIR 05 (8130): Niño de 8 años diagnosticado de leucemia mieloblástica aguda, sometido a trasplante alogénico de una hermana HLA idéntica tras acondicionamiento con Ciclofosfamida e irradiación corporal total. El día +26 postrasplante comienza con diarreas acuosas frecuentes acompañadas de dolor abdominal, presenta un eritema en palmas, antebrazos y tórax y en la analítica se detecta un aumento de transaminasas discreto con elevación importante de la bilirrubina ¿cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Enfermedad injerto contra huésped aguda.
2. Enfermedad Venoclusiva hepática.
3. Gastroenteritis viral.
4. Enfermedad por Citomegalovirus.
5. Enfermedad injerto contra huésped crónica.

MIR 06 (8394): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la deplección de células T del injerto en trasplante alogénico hematopoyético es verdadera?:

1. Reduce la incidencia y severidad de la enfermedad del injerto contra el huésped.
2. Reduce el riesgo de recaída de la neoplasia de base.
3. Disminuye el riesgo de fallo primario del injerto.
4. Mejora la probabilidad de supervivencia global del paciente.
5. Acelera la reconstitución inmune postrasplante.

MIR 08 (8917): La enfermedad injerto contra huésped es una complicación característica del:

1. Trasplante hepático.
2. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
3. Trasplante singénico de progenitores hematopoyéticos.
4. Trasplante renal.
5. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

B. EICH CRÓNICA

Aparece en un 25% de los receptores de médula que sobreviven más de 100 días.

a) Clínica

- Cutánea.
- Queratoconjuntivitis y mucositis bucal y estenosis esofágica, afectación del intestino.
- Infecciones bacterianas recurrentes.

b) Anatomía patológica

- Similar a las enfermedades autoinmunes del colágeno, en especial a la morfea y al Lupus.

c) Tratamiento

- Prednisona y ciclos de globulina anti-timocito.

3.4. Recidiva de la enfermedad de base

- Surge de células del receptor indicando que el tumor original no había sido totalmente erradicado.
- Mucho más frecuente en el trasplante autólogo que en el alogénico (MIR).

3.5. Infecciones

Son consideradas como la complicación más frecuente en pacientes trasplantados.

DIAS POST T.P.H	PROBLEMA	INFECCIONES
0-30	Granulocitopenia (MIR)	~Bacterias Gram+/- ~Hongos: Muget
30-100	EICH-aguda Depresión de la inmunidad específica	Oportunistas ~CMV (2MIR) ~VHS ~Pn. Carinii
> 100	EICH-crónica Función inmune variable	~Bacterias encapsuladas ~Herpes zoster

MIR 03 (7602): Paciente trasplantado renal de 2 meses de evolución que acude al servicio de urgencias por síndrome febril de 3 días de evolución bien tolerado y acompañado de epigastralgias. En la analítica practicada destaca una moderada leucopenia (2400/mm³) con una leve elevación en la cifra de transaminasas (ALT 75 UI/l; AST 89 UI/l). ¿Cuál sería el primer diagnóstico de sospecha?

1. Tuberculosis pulmonar.
2. Infección por Helicobacter pilorii.
3. Infección por Pneumocistis carinii.
4. Infección por Citomegalovirus.
5. Hepatitis por VHC.

3.6. Neumonitis intersticial

- Aparece en un 20-30% de los casos, y es fatal en más del 50% (incluso del 90%).
- Una de las principales causas de muerte junto con la EICH.
- Suele ocurrir alrededor de los 2 meses.
- Depende del retraso en recobrar la función inmunológica. Por ello es más frecuente en TPH alogénico que en singénico (MIR).

• **Etiología:**

- CMV > 50% (2MIR)
- Otros: VHS 5%, P. Carinii, Idiopática (40%)...

• **Clinica:**

- Disnea progresiva, tos no productiva y fiebre

• **Tratamiento**

- Ganciclovir (Foscarnet) + gammaglobulina hiperinmune frente al CMV
- Prevención del Pneumocistis: administrando cotrimazol o inhalaciones de pentamidina.

MIR 02 (7358): Respecto al trasplante de progenitores hematopoyéticos, señale la afirmación FALSA:

1. La neumonitis intersticial y la enfermedad veno-oclusiva hepática son complicaciones graves de este procedimiento terapéutico y son más frecuentes en el trasplante alogénico.
2. Las infecciones que ocurren durante las primeras 2-3 semanas suelen ser debidas a la neutropenia.
3. Actualmente se utiliza también el cordón umbilical como fuente de progenitores.
4. Una complicación relativamente frecuente en el trasplante autólogo es la enfermedad injerto contra huésped (EICH).
5. En la EICH aguda se afectan especialmente el tubo digestivo, la piel y el hígado.

MIR 04 (7870): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en el trasplante hematopoyético?

1. La morbi-mortalidad del trasplante alogénico es menor que la del autólogo.
2. El rechazo del implante es la principal complicación del trasplante alogénico.
3. En el trasplante autólogo se producen más recidivas de la enfermedad de base que en el alogénico.
4. Casi el 80% de los pacientes dispone de un donante compatible.
5. El trasplante autólogo es el tratamiento de elección de la aplasia medular.



RESUMEN DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

- El T.P.H. se está empleando cada vez más como tratamiento curativo para un gran número de enfermedades. En más de la mitad de los casos, el donante es el propio paciente.
- La fuente clásica para el trasplante es la médula ósea, pero no es la única: también se emplean la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical (desde 1988).
- La mayoría de los TPH (trasplante de precursores hematopoyéticos) se efectúa ahora utilizando los progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica (venas antecubitales de los antebrazos) porque hay gran número de precursores y se obtienen de forma poco dañina para el donante. Para conseguir una adecuada movilización de los progenitores de la M.O. a sangre periférica se administran G-CSF al donante.
- Los trasplantes a partir de progenitores de sangre de cordón umbilical (SCU) contienen un volumen reducido y una gran cantidad de progenitores.

1. CLASIFICACION

- Es la infusión del injerto de un donante para que las células madre pluripotentes reinstauren la hematopoyesis en un receptor.
Tipos:
 - **Autólogo:** el donante es el propio paciente. Su posible complicación es la recaída de la enfermedad.
 - **Singénico:** el donante es un gemelo univitelino. Tiene el mismo HLA. Al igual que en el autólogo, su principal complicación es la recaída de la enfermedad. No hay posibilidad de rechazo ni de enfermedad del injerto contra el huésped.
 - **Alogénico:** los donantes son personas no emparentadas con el receptor. Tienen distinto HLA, pero compatible. Entre sus complicaciones está el rechazo y la enfermedad del injerto contra el huésped, inmunodepresión, infecciones, neumonía intersticial.
- La incompatibilidad de grupos sanguíneos no es una barrera para el TPH.

2. TECNICA

1. El receptor debe seguir un régimen preoperatorio con el objetivo de disminuir el rechazo y eliminar las células tumorales. Depende de la enfermedad de base.
2. **Extracción del injerto del donante** mediante punción-aspiración de las crestas ilíacas, esternón o desde sangre periférica.
3. **Criopreservación del injerto:** puede permanecer más de 10 años perfectamente viable.
4. **Infusión del injerto al receptor**
5. **Soporte del paciente sin función medular:**
 - G-CSF, GM-CSF: acortan el periodo de granulocitopenia.
 - Transfusión de productos radiados previamente.
 - Hemocultivos frecuentes, para descartar infecciones.
 - Si hay fiebre: aminoglucósido activo frente a pseudomonas más un antibiótico de amplio espectro para gram (-) hasta que los granulocitos sean > 500. Si persiste: añadir Vancomicina o anfotericina.

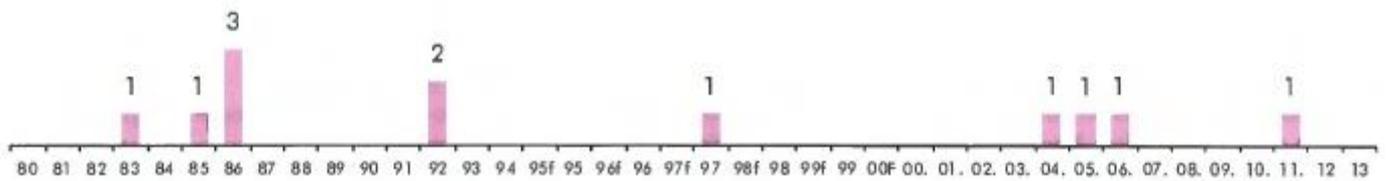
3. COMPLICACIONES

- **Mortalidad**
- **Toxicidad del régimen preoperatorio:** cistitis, enfermedad venooclusiva del hígado,...
- **Rechazo del injerto:** lo más frecuente es por causa inmunológica.
- **Enfermedad del injerto contra el huésped:** es la complicación más temible, originada por las células inmunocompetentes de la médula del donante.
 - **EICH AGUDA:** provocada por linfocitos T alógenos del injerto. Es la complicación más característica del TPH alogénico. Aparece en el primer trimestre tras el trasplante. Ejerce cierto efecto protector contra recaídas en leucemias. La afectación cutánea es el primer signo (erupción maculopapular que afecta a palmas y plantas). Suele acompañarse de diarreas, dolor abdominal así como aumento de las transaminasas. Se trata con corticoides y GAL.
 - **EICH CRÓNICA:** aparecen en un 25% de los receptores de médula que sobreviven más de 100 días. Su anatomía patológica es similar a la de las enfermedades del colágeno. Se trata con prednisona y ciclos cortos de globulina antitimocito.
- **Infecciones:**
 - En los primeros 30 días: Bacterias Gram positivas y negativas, hongos.
 - Entre los 30-100 días: aparecen los oportunistas entre los que destaca el CMV, también VHS y P. Carnii.
 - Más de 100 días: bacterias encapsuladas y herpes zoster.
- **Neumonitis intersticial:** una de las principales causas de muerte. Suele ocurrir hacia los dos meses. Se debe a un retraso en recobrar la función inmunológica, por lo que es más frecuente en el alogénico que en el singénico. La etiología más frecuente es el CMV. Se caracteriza por disnea progresiva, tos no productiva y fiebre. Se trata con Ganciclovir + Gammaglobulina hiperinmune frente al CMV.
- **Recidiva de la enfermedad de base:** más frecuente en TPH autólogos que en los alogénicos.

Quimioterápicos (anexo)

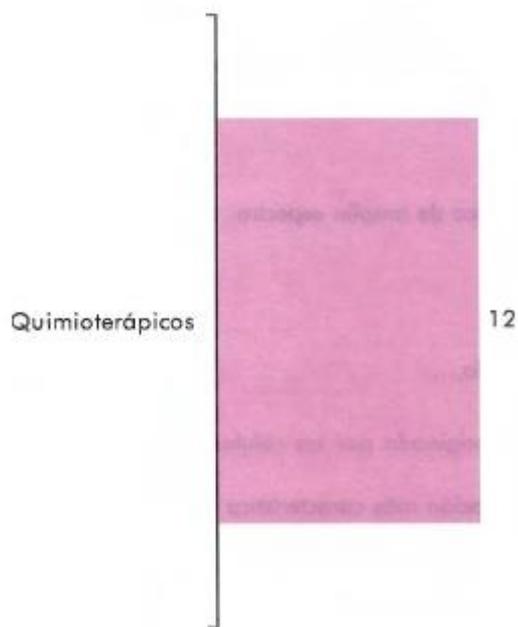
XVII

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema

ACINCLAS

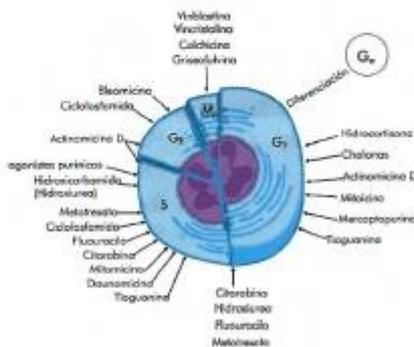


	MECANISMO DE ACCION	MIELOD	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
ANTIMETABOLITOS				
Sirven de falsos sustratos en rutas metabólicas. Predominantemente específicos de la fase S MIR				
• Metotrexato (MIR)	Antifólico. Inhibe DHF-reductasa (MIR)	Si	• Mama, cabeza y cuello • LLA, LNH • Meningitis leucémicas	• Mucositis • Neumonitis • Fibrosis pulmonar • Toxicidad renal y hepática
• Hidroxiurea (MIR)	Inhibe Ribonucleótido-reductasa	Si	• Sdr. mieloproliferativos	• Leucopenia predecible • Toxicidad gastrointestinal • Alteración dermatológica
• 5-FU (MIR)	• Análogo de Pirimidina • Es ciclodependiente y fase independiente	Si	• Metástasis hepáticas • Neoplasias gastrointestinales • Carcinoma de mama	• Gastrointestinal. • Isquemia miocárdica • Neurológicos (ataxia cerebelosa) (MIR) • Dermatológicos
• Citarabina	Análogo de Pirimidina	Si	• LMA, LLA, LNH • Síndromes mielodisplásicos	• Gastrointestinal. • Ictericia colestática • SNC • Conjuntivitis
• 6-MP (MIR) y 6 TG	Análogo de Purina	Si	LA	• Hepatotoxicidad • Gastrointestinal
• Fludarabina	Análogo de Purina	Si	LLC	• Neurotoxicidad. • Inmunodepresión
• Pentostatina (2' desoxicoformicina)	Análogo de Purina. Inhibe ADA	Si	Tricoleucemia	• Inmunosupresión • Alteraciones renales • SNC • Hepatotoxicidad
• Cloroadenosina	Análogo de Purina	Si	Tricoleucemia	• GI • Hepática
• Cladribina	Análogo de Purina	Si	Tricoleucemia Waldeström	
ALCALOIDES DE PLANTAS				
Alcaloides de la vinca				
• Vincristina (MIR)	Se unen a la tubulina inhibiendo ensamblaje de microtúbulos	No	LLA, LNH y LH, Wilms	• SNC y SNP (++) (2MIR) • Sdr de SIADH
• Vinblastina	Igual	Si	Ca. testicular, Ca. mama LNH y LH, Ca. Pulmonar	• SNC y SNP
Taxanos (derivados del tejo)				
• Paclitaxel (Taxol)	Estabiliza microtúbulos	No	Carcinomas del mama, ovario, cabeza y cuello, pulmón (no oatt cell)	• Cardíaca • Neurapático • Hipersensibilidad
Epipodofilotoxinas				
• Etopóxido	Interaccionan con la Topoisomerasa II	Si	Pulmón, testículo ovario Linfomas, LA	• Leucopenias • Anafilaxis • LAM 2ª (cm 11)
• Tenipóxido	Igual	Si	LA infantil (2ª línea)	• Igual
ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES				
Antraciclina				
• Doxorubicina (MIR)	Interaccionan con la Topoisomerasa II	Si	Mama, vejiga, pulmón, estómago. Próstata, tiroides, LNH, LH, Sarcomas óseos	• GI • Necrosis de piel • Cardiotoxicidad (2MIR)
• Daunorrubicina	Igual	Si	LMA, LLA	
• Idarrubicina	Igual	Si	LMA	
Antracenedionas				
• Mitoxantrona	Interacciona con la Topoisomerasa II	Si	Tto de 2ª línea en Ca mama, Leucemia aguda y LNH	• Cardiotoxicidad • Toxicidad de piel
OTROS				
• Bleomicina	Roturas del ADN por radicales libres	Poco	LNH y LH. Ca. Testículo, Ca. Cabeza y cuello	• Pulmón • Piel
• Mitomicina C	Enlaces cruzados DNA	Si	Neos gastrointestinales	• Renal, • Sdr H-U
• Dactinomicina	Inhibe síntesis RNA	Si	Rabdomiosarcoma Sarcoma de Ewing Ca. Trofoblástico	• Gastrointestinal

	MECANISMO DE ACCION	MELOD	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
AGENTES ALQUILANTES Inhiben la síntesis de DNA formando enlaces covalentes con los ácidos nucleicos. <i>Activos durante el ciclo celular y no específicos de fase</i> [MIR]. <i>ES: Azoospermia, Amenorrea y atrofia ovárica.</i> <i>Leucemias 2º</i> [MIR]. <i>Gastrointestinales.</i>				
Alquilantes bifuncionales				
• Melfalán		Si	Ca ovario	• Uno de los más leucemógenos. • Fibrosis pulmonar
• Ciclofosfamida (MIR)			Ca mama, pulmón, ovario, vejiga, LNH (Burkitt), LLA, LLC, Mieloma, Wilms, Neuroblastoma	• Cistitis hemorrágica • Inmunosupresor • Tumores vesicales • Necrosis miocárdica
• Iofosfamida		Si	Ca. testículo	• Neurotóxico • Cistitis hemorrágica
• Mecloretamina (Mostaza nitrogenada)		Si	LH	
• Busulfán (MIR)		Si		• Neumonitis, • Fibrosis pulmonar
• Clorambucil			LLC, Waldeströn	
• Tiotepa		Si	Linea en Ca. mama y ovario	
• Carmustina				
• Lomustina		Si	SNC, LNH, LH	• Leucemias 2º • Fibrosis pulmonar • Renal
• (Nitrosoureas)				
Alquilantes derivados del platino				
• Cisplatino (MIR) y Carboplatino		Si	Ca. testículo, ovario, vesical, cabeza y cuello, pulmonar	• Nefrototoxicidad • GI, SNP
Alquilantes monofuncionantes				
• Dacarbacina	Como los alquilantes	Si	Melanoma, LH	• Gastrointestinal
• Procarbicina	IMAO	Si	Tumores cerebrales, LH	• Neurotoxicidad • Gastrointestinal
OTROS				
• L-Asparaginasa	Enzima que ↓ niveles intracelulares de asparagina	NO	LLA	• Hipersensibilidad • Pancreatitis • Hepatotóxico • ↓ Síntesis proteínas

NUEVOS FARMACOS

	MECANISMO DE ACCION	INDICACIONES
• Imatinib Mesilato (2MIR)	Inhibidor de transducción de señal de la proteína tirosincinasa BCR/ABL.	• LMC
• Dasatinib		• LMC resistente a Imatinib
• Nilotinib		• LMC resistente a Imatinib
• Rituximab (MIR)		• Linfomas no Hodgkin asociados a Qt • PTI resistente a tto convencional
• Lenalidomida	Inhibidores de la inflamación Retardan la proliferación celular Limitan la formación de vasos sanguíneos tumorales	• Sdmes. Mielodisplásicos con alteraciones del cr 5 • Mieloma Múltiple (resistente a tto convencional)
• Bortezomib		• Mieloma Múltiple (resistente a tto convencional)
• Nelarabina	Profármaco nucleósido análogo de purinas	• LLA-T (en recidivas) • Linfoma linfoblástico de células T (en recidivas)
• Azacitidina (MIR)	Inhibe la metilación del ADN	• Sdmes Mielodisplásicos
• Dacitabina		• Sdmes Mielodisplásicos



Salvo el 5-FU (que actúa en más de una fase del ciclo celular), los antimetabolitos antitumorales son fase S dependientes; los derivados de las plantas son fase M dependientes.

MIR 04 (7875): El tratamiento de primera línea de un paciente de 65 años de leucemia mieloide crónica en primera fase crónica debe basarse en:

1. Quimioterapia intensiva hasta alcanzar la remisión completa.
2. Hidroxiurea oral para mantener valores leucocitarios normales.
3. Imatinib mesilato de forma indefinida.
4. Interferón alfa hasta máxima respuesta citogenética.
5. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

MIR 05 (8134): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación a la Leucemia Mieloide Crónica es correcta?

1. El cromosoma Ph se produce a partir de una translocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17.
2. El cromosoma Ph aparece en precursores granulocíticos, eritroides, megacariocíticos, linfoides y fibroblastos medulares.
3. El cromosoma Ph es una alteración del cariotipo útil como marcador diagnóstico de la LMC pero sin relación con la patogenia de la enfermedad.
4. El oncogén BCR-ABL codifica una proteína (p210) con actividad tirosinquinasa aumentada.
5. El mesilato de imatinib es un fármaco citotóxico alquilante utilizado en la fase crónica de la enfermedad.

MIR 06 (8393): El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab®) mejora los resultados de la quimioterapia, cuando se asocia a ella, en el tratamiento de:

1. Leucemia Mieloide Aguda.
2. Mieloma avanzado.
3. Linfoma no Hodgkin B CD20+
4. Linfomas T.
5. Tricoleucemia.

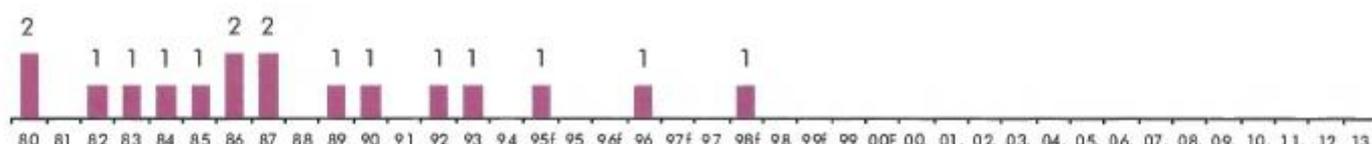
MIR 11 (9624): ¿Cuál de las siguientes drogas es útil en el síndrome mielodisplásico?

1. Azacitidina
2. Imatinib.
3. Bortezomib.
4. Rituximab.
5. Zoledronato.

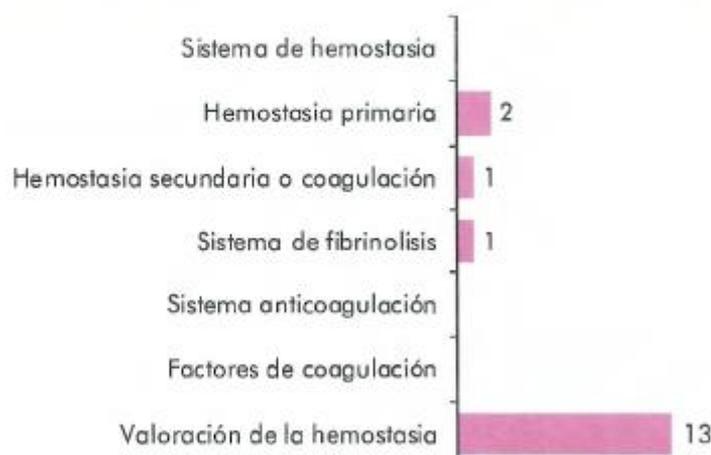
Fisiología de la hemostasia

XVIII

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- El factor Von Willebrand es formado en las células del endotelio vascular. Contribuye a la adhesión de las plaquetas a los vasos ante una agresión, y transporta el factor VIII de la coagulación.
- La PGI₂ es vasodilatadora y el antiagregante más potente conocido. También se forma por las células endoteliales.
- En la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular durante la hemostasia primaria, interviene la glicoproteína plaquetaria Ib-IX y el factor Von Willebrand. Se mide mediante la prueba de la ristocetina.
- En la agregación de las plaquetas entre sí, interviene la glicoproteína plaquetaria IIb-IIIa. Se mide por la prueba del ADP.
- El sistema de fibrinólisis transforma el plasminógeno hepático en plasmina, para que ésta pueda actuar sobre el coágulo de fibrina ya formado.
- El sistema de anticoagulación de la antitrombina III actúa bloqueando los factores de la coagulación: II, IX, X, XI y XII activados.
- El sistema de anticoagulación de las proteínas C y S bloquean los factores Va y VIIIa.
- Son factores Vitamina K dependientes: II, VII, IX y X. También las proteínas C y S.
- El TP o de Quick valora la vía extrínseca de la coagulación y se utiliza para el control de los pacientes a tratamiento con warfarina (4MIR).
- El TTPa valora la vía intrínseca de la coagulación y se utiliza para el control de los pacientes heparinizados (3MIR).
- El TT valora la vía común (2MIR), alterándose únicamente si hay déficit del factor I de la coagulación.

1. Sistema de hemostasia

- La hemostasia es el proceso encaminado a mantener la integridad del árbol vascular evitando y corrigiendo las hemorragias.

2. Hemostasia primaria

- **Formación del tapón de plaquetas (MIR).** Intervienen los vasos y las plaquetas.

2.1. Vasos

Vasoconstricción por estímulo del sistema nervioso simpático al principio y luego por sustancias liberadas por las plaquetas (adrenalina, 5HT, TxA2).

A. SECRECIONES DEL ENDOTELIO

a) Factor Von Willebrand (FvW) (MIR)

También se sintetiza en los megacariocitos. Función doble:

- Adhesión plaquetaria.
- Transportador del F-VIII con efecto protector.

b) PG I₂ (MIR)

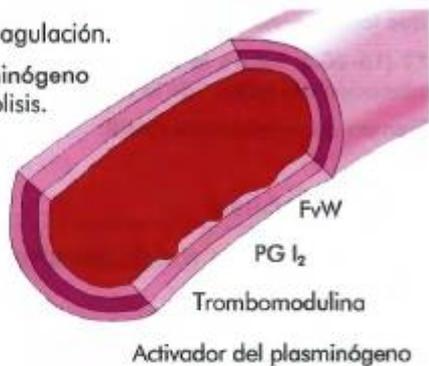
Antiagregante plaquetario (el **más potente conocido**) y vasodilatador.

c) Trombomodulina

Interviene en Anticoagulación.

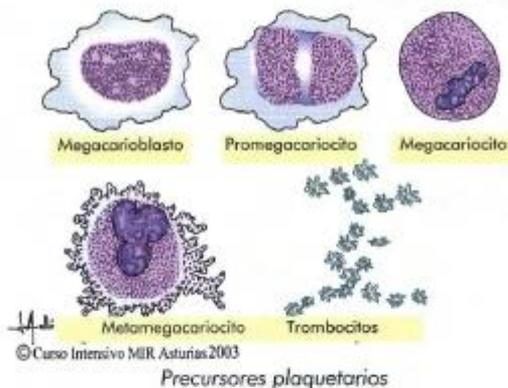
d) Activador del Plasminógeno

Interviene en fibrinolisis.



2.2 Plaquetas

- Su vida media es de 12 días (MIR).
- Son los elementos formes sanguíneos de menor tamaño
- Originadas por fragmentación del citoplasma de sus precursores medulares (megacariocitos).



- Una vez desprendidas de los megacariocitos, las plaquetas salen a la sangre sin almacenamiento previo, acantonándose en el bazo en 1/3 parte.

A. FUNCIONES

a) Adhesión

- Intervienen: plaquetas con **glicoproteína Ib-IX** (principal receptor del factor Von Willebrand), factor Von Willebrand y colágeno subendotelial.
- También interviene la glucoproteína IIb-IIIa.

b) Activación y liberación de sustancias

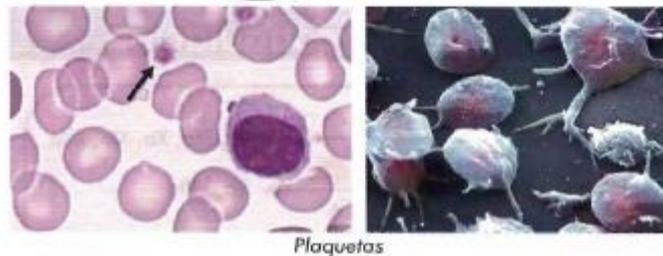
- **Serotonina:** vasoconstricción.
- **Tromboxano A2:** vasoconstricción y agregación
- **ADP:** agregación
- **FP-3 (Fosfolípidos):** activa a la protrombina.

Otros:

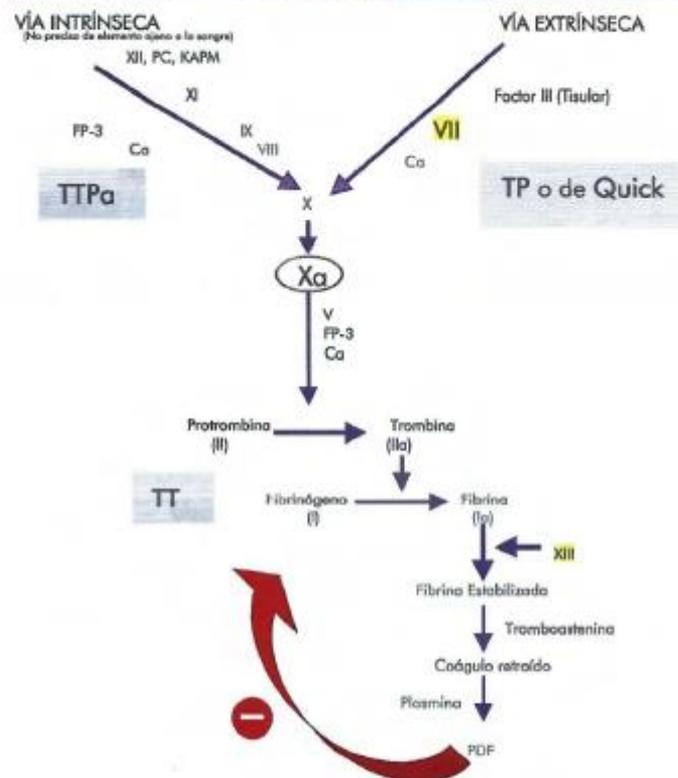
- * **FCDP (Factor de crecimiento derivado de plaquetas):** estimula el crecimiento de fibroblastos y de músculo liso de la pared endotelial (MIR).
- * **FP-4 (efecto antiheparina).**
- * **Tromboglobulina.**
- * **Trombospondina.**
- * **Tromboastenina:** Retrae el coágulo.

c) Agregación

Plaquetas con **Gp IIb-IIIa** + Fibrinógeno. Interviene el Ca.



3. Hemostasia secundaria o Sistema de coagulación



- ✓ **TTPa:** tiempo de tromboplastina parcial activada o cefalina caolín
- ✓ **TP:** tiempo de protrombina
- ✓ **TT:** tiempo de trombina

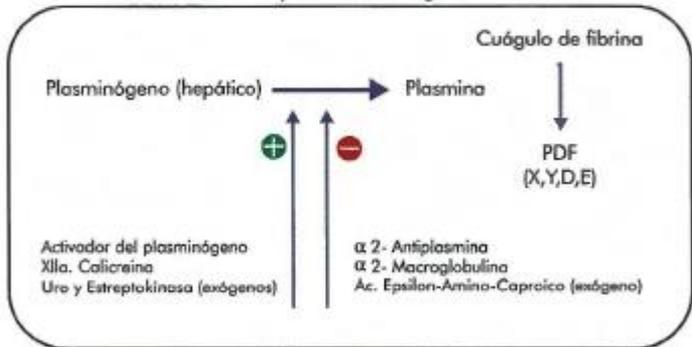
- ♦ Con excepción del calcio, los demás factores de la coagulación son proteínas.
- ♦ Los factores II, VII, IX y X requieren calcio y Vitamina K para su actividad biológica (MIR).

MIR 93 (3358): Señale de entre los siguientes pasos de la coagulación, aquel **donde NO participe el calcio**:

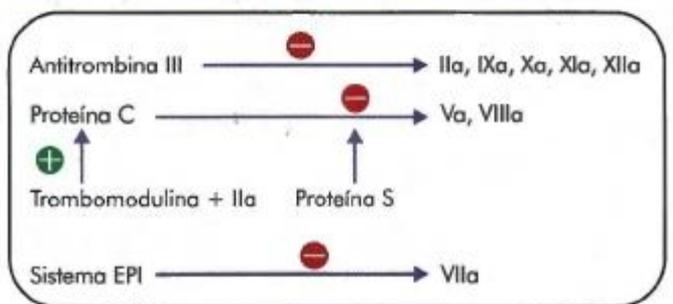
1. Factor XI a factor XI activado
2. Factor X a factor X activado
3. Factor IX a factor IX activado
4. Activación de la protrombina
5. Paso de protrombina a trombina

4. Sistema de fibrinólisis

- Se activa al mismo tiempo que se forma el coágulo de fibrina.
- Se limita a éste, no hay lisis del coágulo circulante



5. Sistema de anticoagulación



6. Factores de coagulación

- La mayor parte de ellos son proteasas serínicas.

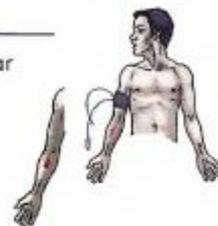
	(MIR)	Producción	Vit. K depend
FACTOR I - FIBRINOGENO		Hígado	
FACTOR II - PROTROMBINA		Hígado	SI
FACTOR III - FACTOR TISULAR (Tromboplastina)		Céls. subendotel.	
FACTOR IV - CALCIO		Plasma	
FACTOR V - PROACELERINA (Factor lábil)		Hígado	
FACTOR VII - PROCONVERTINA		Hígado	SI
FACTOR VIII - ANTIHEMOFILICO A		Hígado	
FACTOR IX - CHRISTMAS ANTIHEMOFILICO B		Hígado	SI
FACTOR X - STUART-POWER		Hígado	SI
FACTOR XI - ANTECEDENTE TROMBOPLASTINICO DEL PLASMA (ANTIHEMOFILICO C. ROSENTHAL)		Hígado	
FACTOR XII - HAGEMAN		Hígado	
FACTOR XIII - ESTABILIZADOR DE FIBRINA		Hígado	
PRECALICREINA (FLETCHER)			Prot. C
KININOGENO DE ALTO PM (FITZGERALD)			Prot. S

- El factor XIII es el único factor de la coagulación que no es una serin-proteasa.

7. Valoración de la hemostasia

7.1. Primaria

- Prueba de Rumpell-Leede o de fragilidad capilar
- Tiempo de Sangría o hemorragia:
 - Prueba de Ivy (antebrazo) (MIR)
 - Prueba de Duke (lóbulo de la oreja)
- Recuento plaquetario: $150-450 \times 10^3/ml$
- Adhesividad plaquetaria o Ristocetina
- Agregación plaquetaria o ADP
- Retracción del coágulo



ATENCIÓN

Las pruebas más importantes para valorar la hemostasia primaria son el tiempo de hemorragia (MIR) y el recuento plaquetario

7.2. Secundaria

- TTPa o Cefalina Coolin (30-40") (2MIR): valora la vía intrínseca de la coagulación y la común. Se utiliza para el control de los pacientes heparinizados (3MIR)
- TP o de Quick (10-15") (75-100%) (4MIR): valora la vía extrínseca y la común. Se utiliza para el control de los pacientes que toman anticoagulantes orales (4MIR).
- TT (15-20"): valora la vía común (2MIR). Sólo aumenta si hay alteración del factor I de la coagulación
- Tiempo de coagulación (2MIR)

7.3. Fibrinólisis

- FIBRINÓGENO: es el más abundante en el plasma (200-400 mg/dl) (MIR).
- PDF (productos de degradación de la fibrina) (MIR)

MIR 98 FAMILIA (5660): Paciente de 50 años en tratamiento anticoagulante con dicumarínicos. ¿Cuál de las siguientes pruebas pediría para medir la actividad del anticoagulante?:

1. Fibrinógeno.
2. Tiempo de trombina.
3. Tiempo de protrombina.
4. Tiempo de tromboplastina parcial.
5. Tiempo de sangría.



RESUMEN DE FISIOLÓGIA DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia es el proceso encaminado a mantener la integridad del árbol vascular evitando y corrigiendo hemorragias.

1. HEMOSTASIA PRIMARIA

- Consiste en la formación del tapón de plaquetas. Intervienen los vasos y las plaquetas.
- Los vasos producen vasoconstricción y liberación de sustancias ante cualquier agresión.
 - **SECRECIONES DEL ENDOTELIO:**
 - *Factor Von-Willebrand -FvW-* (sintetizado también por los megacariocitos);
 - *PGI2* (antiagregante más potente);
 - *Trombomodulina* (interviene en la anticoagulación);
 - *Activador del Plasminógeno* (interviene en la fibrinólisis).
 - **LAS PLAQUETAS** tienen una vida media de 12 días. Son los elementos formes más pequeños de la sangre. Se originan de la fragmentación de los megacariocitos (las células más grandes de la sangre). Entre las funciones de las plaquetas se encuentran:
 - **Adhesión plaquetaria:** intervienen la glicoproteína Ib-IX, FvW y colágeno subendotelial, también la glucoproteína IIb-IIIa. El complejo Ia-IIa contacta directamente con el colágeno del subendotelio. La adhesión se mide con la prueba de la Ristocetina.
 - **Secreción:** serotonina, tromboxano A2, ADP, FP-3, FP-4, tromboastenina y factores de crecimiento
 - **Agregación:** intervienen la Gp IIb-IIIa y el Fibrinógeno. El Calcio es fundamental. La prueba que mide la agregación es la del ADP.
- La valoración de la hemostasia primaria se realiza mediante la prueba de Rumpell-Leede (fragilidad capilar), tiempo de hemorragia, recuento plaquetario, las pruebas de adhesión (ristocina) y agregación plaquetaria (ADP)

2. HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACION

A. VÍA INTRÍNSECA: no precisa de elementos ajenos a la sangre. En ella intervienen los factores: XII, XI, IX, VIII, Precalicleina, kininógeno de alto Pm, FP-3, Calcio. La prueba que valora la vía intrínseca es el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) o Cefalina-Caolín; que sirve para el control de la heparina.

B. VÍA EXTRÍNSECA: intervienen los factores III, VII y el calcio. La prueba que valora la vía extrínseca es el tiempo de protrombina (TP) o de Quick que sirve para el control de los anticoagulantes orales.

- Ambas vías desembocan en la vía común, que comienza en la activación del factor X y acaba con la formación del coágulo de fibrina. Se mide con el tiempo de trombina (TT).
- Los factores II, VII, IX, y X requieren calcio y vitamina K para su actividad biológica. Las proteínas C y S también son vitamina K dependiente.
- El factor XIII es el único factor de la coagulación que no interviene en ninguna de las 2 vías anteriores.
- El factor de la coagulación más abundante es el fibrinógeno (200-400 mg/dl).
- Las alteraciones en la vía intrínseca de los factores que ocupan un nivel superior prolongan el tiempo correspondiente (TTPa) pero no cursan con manifestaciones hemorrágicas.

3. SISTEMA DE FIBRINOLISIS

- Se activa al mismo tiempo que se forma el coágulo de fibrina. No hay lisis del coágulo circulante.
- En este sistema se incluyen el activador de plasminógeno, XIIa, Calicleina, y la Uro y Estreptoquinasa.
- El sistema antifibrinolítico está formado por la α 2-Antiplasmina, la α 2-Macroglobulina y el Ácido épsilon aminocaproico.

4. SISTEMA DE ANTICOAGULACIÓN

- **Antitrombina III:** inhibe los factores: IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. A través de la antitrombina actúan las heparinas.
- **Proteína C:** inhibe Va, VIIIa. Intervienen la Proteína S, el IIa y la trombomodulina (producida por el endotelio).
- **Sistema EPI:** inhibe el factor VIIa.



Púrpuras o diátesis hemorrágicas

XIX

Número de preguntas del capítulo en el MIR

80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95f 95 96f 96 97f 97 98f 98 99f 99 00f 00 01. 02. 03. 04. 05. 06. 07. 08. 09. 10. 11. 12 13

Número de preguntas de cada tema



1. Definición

- Extravasación de hematíes por trastornos de los vasos, plaquetas o de factores de coagulación.

2. Clasificación

2.1. Etiológica

A. ANGIOPÁTICAS O VASCULOPATIAS

Alteración de vasos.

B. TROMBOPÁTICAS O PLAQUETOPATIAS

Alteración de las plaquetas.

C. PLASMOPÁTICAS O COAGULOPATIAS

Alteración de factores de coagulación.

2.2. Morfológica

A. PETEQUIAS

Puntiformes.

B. EQUIMOSIS O HEMATOMAS

En placas.

C. SUBFUSIONES

Más extensas y profundas.

3. Estudio general

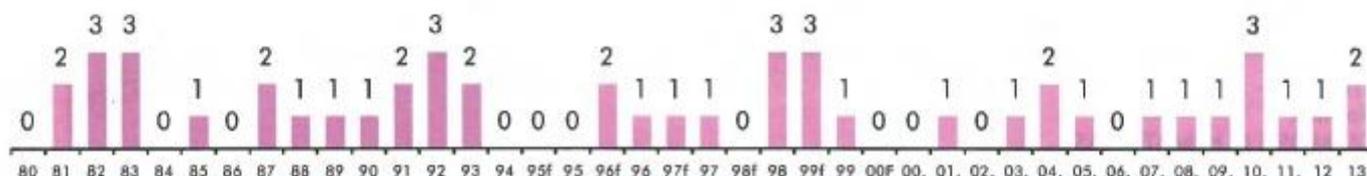
- Una historia clínica detallada es el paso más importante para confirmar la existencia de un trastorno de la hemostasia y para orientarnos sobre las pruebas de laboratorio a solicitar.



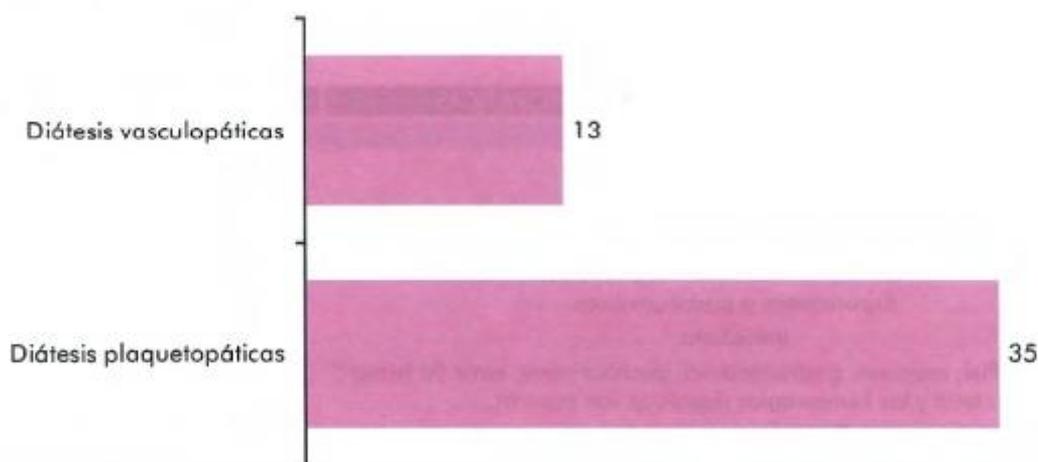
Historia clínica detallada

	ANGIOPÁTICAS	PLAQUETOPÁTICAS	PLASMOPÁTICAS
PATOGENIA	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración pared vascular • Alteración del tejido conjuntivo perivascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombopenias • Trombopatías 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit hereditario factores • Aumento del consumo • Sustancias anticoagulantes
CLINICA			
Desencadenante		Espontáneas o postraumáticas	Provocadas: Trauma, Cirugía
Comienzo		Inmediato	Retrasado (horas o días)
Localización		Superficial: Piel, mucosas, gastrointestinal, genitourinario, nariz (la hematuria y las hemorragias digestivas son poco fr).	Profunda: articulaciones, huesos, músculos, cavidades
Hallazgos		Petequias y equimosis	Hematomas, hemartrosis
Control con:		Medidas locales	Terapia sistémica
ALTERADAS			
	Fragilidad capilar 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de Hemorragia ↑(MIR) • Tiempo de retracción del coágulo ↑ • Plaquetas: ∅/↑/↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de Coagulación • TTPa, TP, TT • Tiempo de lisis del coágulo
EJEMPLOS		<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida: PTI • Hereditaria: Enfermedad Von Willebrand 	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida: Hepatopatías crónicas • Hereditarias: Hemofilia A

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

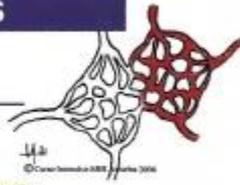
- En el Síndrome de Schonlein-Henoch las hemorragias puntiformes se producen por alteración de hemostasia primaria de causa vascular, no alterándose ni el número ni la funcionalidad de las plaquetas. Cursa con un rash purpúrico palpable simétrico en nalgas y extremidades inferiores, dolor cólico abdominal, artralgias/artritis de grandes articulaciones y nefropatía IgA (7MIR). El tratamiento con corticoides disminuye la sintomatología acompañante, pero no modifica la evolución de la enfermedad.
- En la PTI hay que diferenciar un cuadro clínico agudo (de presentación en niños), de uno crónico (más frecuente en mujeres jóvenes). El agudo es debido a una reacción cruzada de anticuerpos formados contra antígenos virales, que se unen a las plaquetas provocando un descenso brusco, agudo y autolimitado de las mismas. El crónico es debido a anticuerpos formados contra antígenos plaquetarios, dando lugar a un cuadro clínico en brotes. Al tratarse de una trombocitopenia periférica de causa inmune, podemos encontrar elevados a los precursores plaquetarios (megacariocitos) formándose en la médula ósea. Está indicado el tratamiento con corticoides debido a su causa inmune, pero en el cuadro crónico es frecuente tener que recurrir a la esplenectomía ante la resistencia de estos pacientes al uso de los mismos. Ante casos graves, con riesgo de sangrado, para elevar más rápidamente las plaquetas, se utiliza gammaglobulina intravenosa (12MIR).
- Hoy en día no intentamos diferenciar la PTT (6MIR) del SHU, considerándolos como una misma entidad con una triada clínica que los define: anemia hemolítica microangiopática con presencia de "esquistocitos" o hematíes rotos (5MIR), trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Cuando el daño es más general con desorientación, confusión, convulsiones, signos focales o coma se suele hablar de PTT; mientras que cuando está más localizado en el riñón suele definirse como SHU. Se acompañan de LDH ↑↑. No están mediados por fenómenos inmunes (a diferencia de la PTI), y el tratamiento consiste en la plasmaféresis. Recurrimos a la diálisis cuando el fallo renal es muy importante.
- La enfermedad de Von Willebrand se acompaña de hemorragias, disminución de la cantidad/función del factor vW, descenso de la actividad del factor VIIIc, disminución de la actividad del cofactor de la ristocetina y elevación de pruebas que miden tanto la hemostasia primaria (tiempo de hemorragia) como la secundaria (TTPa). El tipo más frecuente se hereda de forma A.D. (5MIR).

1. Diátesis vasculopáticas

1.1. Hereditarias

A. MALFORMACION VASCULAR

a) Telangiectasia hemorrágica hereditaria o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber) (3MIR)



- **Herencia:** autosómico-dominante.
- Es la enfermedad vascular familiar que más frecuentemente se asocia con hemorragia.
- **Clínica:** telangiectasias en piel y mucosas, hemorragias nasales y genitourinarias; raras las gastrointestinales y pulmonares. En el pulmón hay ocasionalmente aneurismas arteriovenosos que pueden causar una poliglobulia hipoxémica (MIR). No se acompañan de aneurismas a otros niveles aunque podrían presentar malformaciones arteriovenosas en cerebro e hígado, no siendo éstas, causa habitual de muerte.
- **Anatomía Patológica:** adelgazamiento de la pared capilar (desaparecen los pericitos).

MIR 10 (9313): Pregunta vinculada a la imagen. Un paciente de 52 años es derivado para estudio al hospital desde un centro de atención primaria donde consultó por clínica de astenia y fatigabilidad fácil. El paciente bebe unos 80 gr de alcohol al día, refiere episodios de epistaxis con cierta asiduidad y ha tenido dos accidentes de tránsito con fracturas diversas. La exploración física muestra una palidez de piel y conjuntivas y múltiples lesiones en cara, manos, labios y mucosa oral cuyo detalle puede observarse en la figura 10. ¿Cual de las siguientes afirmaciones sería la más correcta?



Imagen 10

1. Las lesiones son muy sugestivas de una púrpura de Schönlein-Henoch.
2. El diagnóstico diferencial deberá incluir las arañas vasculares propias de una cirrosis hepática alcohólica.
3. El examen hematológico característicamente mostrará esquistocitos y plaquetopenia.
4. Lo más probable es que el paciente presente una anemia por pérdidas digestivas debidas a un pólipo degenerado en el colon.
5. Las lesiones mucosas son muy inespecíficas y difícilmente pueden relacionarse con la sintomatología que refiere el paciente.

MIR 10 (9314): Pregunta vinculada a la imagen anterior. Supongamos que se establece el diagnóstico de presunción de una enfermedad autosómica dominante en la que se ven implicados diversos genes relacionados con el remodelado vascular y la angiogénesis. ¿Cual de las siguientes afirmaciones parece más apropiada?

1. Se aconseja que todos los pacientes con esta sospecha diagnóstica se sometan a una prueba de imagen para descartar un aneurisma de aorta.
2. La causa de muerte más frecuente, a menos de que se haga un tratamiento preventivo específico, es la hemorragia cerebral.
3. El sustrato anatomopatológico es de vasculitis leucocitoplástica con necrosis fibrinoide en los pequeños vasos dérmicos.
4. Es relativamente frecuente que estos pacientes desarrollen una anemia ferropénica. En este caso, la causa más frecuente es la hemorragia digestiva.
5. A pesar de que en este caso había anemia, es posible que estos pacientes desarrollen poliglobulia hipoxémica por fis-tulas pulmonares.

b) Otros:

■ Angioqueratoma corporis difusum (Enfermedad de Fabry)

- **Herencia:** ligado al cromosoma X.
- **Clínica:** telangiectasias en abdomen, cadera y muslos; trastornos vasomotores de miembros inferiores; opacidad corneal; oclusión de pequeños vasos en cerebro,...

■ Hemangioma cavernoso (Sdrme de Kassabach-Merrit) (MIR)

- **Malformaciones vasculares extensas**, progresivamente crecientes. La hemorragia es secundaria a la CID desencadenada por estancamiento del flujo sanguíneo en los tortuosos vasos.



Sdrme de Kassabach-Merrit

■ Ataxia-telangiectasia

- Autosómico-recesiva.
- Asocia degeneración cerebelosa, telangiectasia oculocutánea, inmunodeficiencia, endocrinopatía (diabetes) y aumento en la incidencia de tumores (leucemias, linfomas y cánceres de mama).

B. ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

a) Síndrome de Ehler-Danlos

- Autosómico-dominante.
- Hiperlaxitud articular, aneurismas intraabdominales ...



b) Síndrome de Marfan

- A.D. Aracnodactilia, dolicoestenomielia, subluxación superior del cristalino.



c) Osteogénesis imperfecta

- d) Seudoxantoma elástico: autosómico recesiva.

1.2. Adquiridas

A. DISMINUCION DEL TEJIDO DE SOPORTE

a) Escorbuto (avitaminosis C)

- **Cursa** con gingivorragias, petequias perifoliculares..
- b) **Corticoides:** disminuye la síntesis de colágeno.
- c) **Otras:** púrpura senil de Bateman, amiloidosis...

B. MECANICAS

- a) **Facticia:** autolesión.
b) **Ortostática:** presión hidrostática elevada; más en extremidades inferiores.

C. IDIOPATICAS

- a) **Simple:** más frecuente en mujeres.
b) **Púrpuras pigmentadas**

D. INMUNOPATICAS

Vasculitis leucocitoclástica (Por hipersensibilidad o Alérgica)

- Histología:** endotelitis alérgica de pequeños vasos (capilares), *vasculitis leucocitoclástica* (2MIR), necrosis fibrinoide, infiltrado de PMN, hematíes extravasados.
- Etiología:** alteración alérgica generalizada de los capilares ante diversos estímulos.
 - Estímulos endógenos:
 - ⇒ Conectivopatías: AR, LES,...
 - ⇒ Deficiencia de crecimiento, neoplasias.
 - Estímulos exógenos:
 - ⇒ Infecciones: VHB, estreptococo βhemolítico-A.
 - ⇒ Drogas: penicilina.
 - ⇒ Sd Schönlein-Henoch



repeMIR

La lesión cutánea más característica de una vasculitis es la púrpura palpable (3MIR)

Síndrome de Schönlein-Henoch

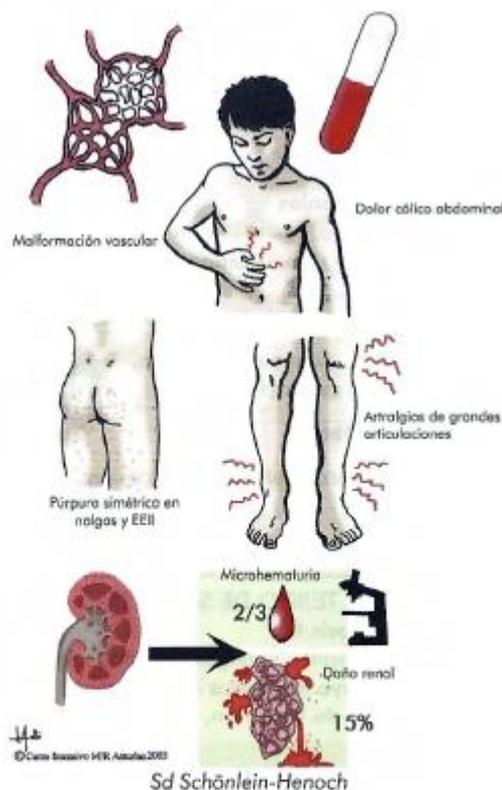
>Clínica (4MIR):

Más frecuente en niños y jóvenes (2-20 años).

- **Rash purpúrico palpable simétrico en EEII y nalgas** (3MIR)
- **Dolor cólico abdominal con/sin melenas** (3MIR)
- **Artralgias o artritis de grandes articulaciones** (rodillas, tobillos y codos) (3MIR)
- **Nefritis con depósito Ig A:** hematuria microscópica con proteinuria en 2/3. Marca el pronóstico de la enfermedad (3MIR).

>Tratamiento:

- **Reposo.**
- **Enfermedad benigna y autolimitada**, excepto en un 15% que evolucionan a IRA.
- **Corticoides** en formas graves (no previenen las recidivas: mejoran la sintomatología pero no la evolución).



Sd Schönlein-Henoch

MIR 10 (9396): Paciente de 12 años que acude a urgencias por **artralgia, dolor abdominal** y **hematuria** macroscópica dos días después de haber sido diagnosticado de **amigdalitis pultácea**. A su ingreso la **creatinina sérica es de 2 mg/dl**. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Nefropatía IgA.
2. **Síndrome de Schönlein Henoch.**
3. Glomerulonefritis postinfecciosa.
4. Síndrome de Alport.
5. Glomerulonefritis membranosa.



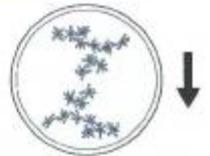
RECORDEMOS

En el Síndrome de Schönlein-Henoch no existe alteración plaquetaria (MIR)

2. Diátesis plaquetopáticas

2.1. Trombocitopenias

Alteración cuantitativa. Número de plaquetas disminuido (< 100.000)



A. CLASIFICACION

- a) **Disminución de la producción en médula ósea:** Megacariocitos bajos.
 1. **Enfermedad medular global:** anemia aplásica, sdr. de Fanconi, infiltración de la médula ósea ...
 2. **Trombopenia por fármacos-tóxicos**
Diuréticos tiazídicos (causa más frecuente de trombopenia asociada a fármacos (MIR).
 3. **Trombopoyesis ineficaz** (megacariocíticas)
 - Adquirida: anemia megaloblástica, HPN,...
 - Hereditarias: -TAR
-Sd Wiskott-Aldrich
- b) **Aumento de la destrucción periférica:** Número megacariocitos elevado (MIR).
 1. **Inmune**
 - **Drogas:** aspirina, sales de oro, **heparina** (pueden presentar hemorragia intensa o agregación plaquetaria con trombosis paradójica).
 - Virus: HIV
 - Auto Anticuerpos:
 - ⇒ Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI).
 - ⇒ LES, Colagenosis.
 - **Aló/Iso Ac:** Postransfusional, neonatal.
 2. **No Inmune**
 - Secundario a Angiopatías:
 - Válvulas cardiacas
 - Sd HU (Sd Hemolítico-urémico).
 - PTT (Púrpura trombótica trombocitopenica).
 - CID (Coagulación intravascular diseminada).
 - Secuestro: **hiperesplenismo**, Síndrome de Kassa-bach-Merrit (Hemangiomas cavernosos).



ATENCIÓN

Los pacientes con trombocitopenia inmunitaria poseen una M.O. activa con un n° aumentado de megacariocitos (2MIR) y no presentan por lo general esplenomegalia

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA 6 ENFERMEDAD DE WERLHOFF

Diátesis plaquetaria más frecuente

	PTI AGUDA	PTI CRONICA
DEFINICION	La trombocitopenia es producida por anticuerpos (2MIR). Pueden pasar de la madre al feto (MIR). El lugar principal de eliminación es el bazo (MIR) y menos fr. el hígado. Rara la esplenomegalia. Coombs +.	
Ac antiplaquetas	Por reacción cruzada con Ag virales*	Anti Gp IIb-IIIa o Ib plaquetarias
Edad	2-6 años (MIR)	20-30 años
Sexo	H=M	Mujeres (3:1) (MIR)
Enfermedad previa	Infección viral* (MIR) o enfermedad respiratoria	-----
Plaquetas	< 20.000	20-80.000
Duración	4-6 semanas (MIR)	Meses-años
Evolución	Remisiones espontáneas frecuentes	En brotes. Remisiones espontáneas raras
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> •Corticoides (Prednisona): formas sintomáticas con hemorragia, buen control (3MIR) •Transfusión de plaquetas si hemorragia grave •Plamaféresis (casos rebeldes) •Esplenectomía 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Corticoides: (1mg/Kg/día) 50% respuestas, pero muchos se hacen corticodependientes (3MIR) 2. Esplenectomía: en corticodependientes o no respondedores a corticoides (2-3 semanas) (2MIR) 3. Inmunosupresores: Azatioprina. Cuando no responde a los anteriores 4. Otros: Danazol, gammaglobulina i.v. (3MIR), globulina anti-D en enfermos Rh (+), colchicina (MIR). Rituximab, en PTI refractaria a tratamiento

*Otros: Mononucleosis Infecciosa; CMV, HIV, toxoplasma

■ Se reconoce una PTI "secundaria" asociada a fenómenos autoinmunes (principalmente LES) y a infecciones, como HIV y hepatitis C

Las inmunoglobulinas a dosis elevadas han producido incrementos bruscos aunque transitorios de plaquetas en un número considerable de casos (3MIR). Se adhieren a las plaquetas impidiendo que se unan los Ac y las destruyan.

MIR 03 (7612): Los pacientes con trombocitopenia autoinmune presentan:

1. Una trombopenia de origen central.
2. Un tiempo de Ivy (hemorragia) normal.
3. Un trastorno asociado de la agregación plaquetaria en más del 50% de los casos.
4. Una médula ósea con aumento de megacariocitos.
5. Hasta en un 30% de los casos existen anticuerpos antifosfolípidos cuando el paciente es mujer.

MIR 04 (7872): Los pacientes con Púrpura Trombopénica Autoinmune, se tratan inicialmente exclusivamente con corticosteroides, pero en situaciones especiales se asocia al tratamiento altas dosis de gammaglobulina por vía endovenosa. ¿En cuál de las siguientes situaciones puede estar indicado el uso de gamma-globulina?:

1. Pacientes mayores de 60 años.
2. Cuando la cifra de plaquetas es inferior a $5 \times 10^9 / L$
3. En las pacientes gestantes con Púrpura Trombopénica Autoinmune.
4. Brotes hemorrágicos graves.
5. Si el paciente es hipertenso.

MIR 07 (8650): ¿Cuál es el tratamiento de primera línea de un paciente con cifras de plaquetas inferiores a $10 \times 10^9 / L$, diátesis hemorrágica y un aspirado de médula ósea con abundantes megacariocitos?:

1. Ciclosporina.
2. Prednisona.
3. Hidrocortisona.
4. Esplenectomía.
5. Inmunoglobulinas intravenosas.

MIR 10 (9376): En cuál de las siguientes circunstancias está indicada la transfusión de unidades de plaquetas en un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

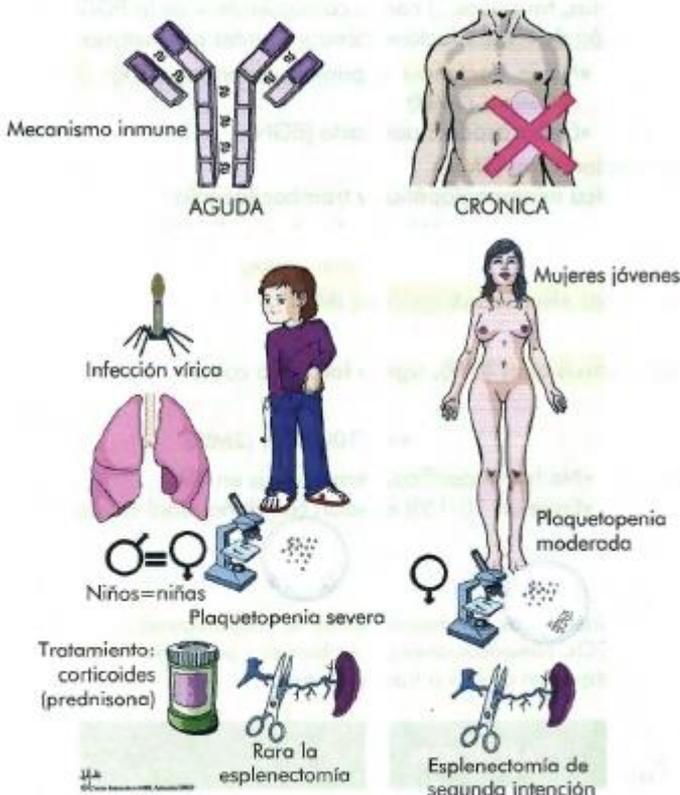
1. 11.000 plaquetas/mm³, melenas. Hb 10 g/dL. VCM 85 fl. TA 85/60 mmHg. FC 115 lpm.
2. 7.000 plaquetas/mm³, púrpura en extremidades inferiores. Hb 13 g/dl. FC 90 lpm. TA 150/85 mmHg.
3. 5.000 plaquetas/mm³. Hb 12 g/dl. VCM 85 fl. TA 120/60 mmHg. FC 80 lpm.
4. 80.000 plaquetas/mm³. Hb 8.5 g/dl. VCM 71 fl. FC 85 lpm. TA 110/60 mmHg.
5. 50.000 plaquetas/mm³. epistaxis. Hb 13 g/dl. TA 130/60 mmHg. FC 70 lpm.

RECORDEMOS

El tratamiento se administra exclusivamente en brotes hemorrágicos de la enfermedad (MIR)

Diagnóstico:

- Descenso del número de plaquetas
- Fragilidad capilar normal (o algo aumentada).
- Tiempo de hemorragia aumentado.
- Prueba de Coombs positiva.



PTI aguda y crónica

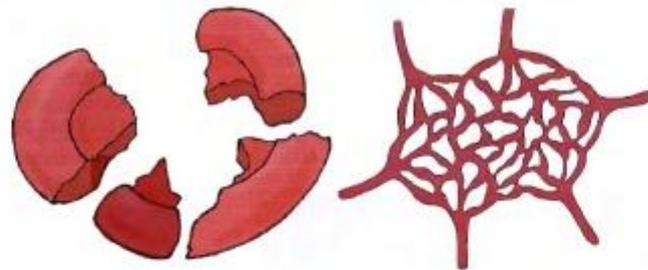
MIR 12 (9862): Una mujer de 33 años consulta por epistaxis de repetición, petequias y equimosis. Las pruebas de laboratorio muestran trombocitopenia con un recuento plaquetario de 4000 plaquetas/microlitro. El diagnóstico de presunción inicial es de púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica (PTI). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA respecto al diagnóstico de PTI?:

1. La presencia de adenopatías o esplenomegalia en la exploración física sugiere un diagnóstico diferente de PTI.
2. El análisis de médula ósea muestra un número disminuido de megacariocitos sin otras alteraciones.
3. El hemograma completo muestra trombocitopenia aislada con plaquetas a menudo grandes, sin anemia salvo que exista una hemorragia importante o hemolisis autoinmune asociada (síndrome de Evans).
4. El diagnóstico de PTI se establece por exclusión de otros procesos causantes de trombocitopenia.
5. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios no es precisa para establecer el diagnóstico.

MIR 13 (10107): Muchacha de 19 años, sin antecedentes médicos de interés, salvo un cuadro gripal autolimitado 3 semanas antes, que acude al servicio de Urgencias por petequias y equimosis de aparición espontánea. En la exploración física la paciente se encuentra con buen estado general, afebril, normotensa y orientada en tiempo y espacio. Se observan petequias diseminadas por EEII y abdomen y equimosis pequeñas en zonas de decúbito. No se palpan adenopatías ni esplenomegalia. La analítica realizada ofrece los siguientes hallazgos: Hb 12,6 g/dL, Leucocitos 5.500/mm³, plaquetas 7000/mm³. El estudio del frotis de sangre periférica ofrece una morfología eritrocitaria normal, recuento leucocitario diferencial normal y el recuento plaquetario es concordante con la cifra del autoanализador sin observarse agregados plaquetarios. Bioquímica, proteinograma, beta 2 microglobulina y LDH normal. ¿Cuál cree que es, de los siguientes, el tratamiento inicial más adecuado?

1. Transfusión de plaquetas.
2. Rituximab en pauta semanal.
3. Ciclofosfamida en pulsos de 4 días cada 21 días
4. Plasmateresis diaria.
5. Prednisona a 1 mg/día durante 2-3 semanas.

SÍNDROMES TROMBÓTICOS MICROANGIOPÁTICOS PURPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA Y SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO



	PTT (Enfermedad de Moschowitz)	Sdr. HU (Enfermedad de Gasser)
Rasgos comunes	Trombopenia por consumo secundaria a la formación de trombos hialinos en capilares debido a una lesión del endotelio vascular (MIR) que provoca una activación local de la coagulación. Anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos (6MIR). <u>Coombs negativo</u> ; daño orgánico. Niveles de LDH ↑↑ (MIR). <u>No hay CID activa</u> . Pruebas de coagulación normal (2MIR).	
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática, formas hereditarias y recurrentes, enfermedades infecciosas, fármacos • Asociado a enfermedades sistémicas: LES, esclerodermia, diversas nefropatías; HTA,... • Embarazo y postparto (<i>muy mal pronóstico</i>: no recuperan la función renal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Niños (lactancia y primera infancia) (MIR): <u>infección intestinal</u> (2MIR) • Embarazadas: postparto (BGN)
Patogenia	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Daño endotelial</u> mediado por distintos agentes (endotoxinas, fármacos...) con la consiguiente ↓ de la PGI₂. • <u>Descenso de la metaloproteasa ADAMTS-13</u>, con <u>liberación de F vW</u> y factores proagregantes plaquetarios 	
Edad y Sexo	Mujeres 20-50 años	
Clínica	Triada clínica fundamental (4MIR)	
	Insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia	
Extensión	Difuso	Más localizado en el riñón
Renal	+ (más moderado)	+++ (IRA)
Cardiaca	Insuficiencia cardiaca y <u>anomalías electrocardiográficas</u> (MIR)	
SNC	+++	+
Fiebre	Desorientación (MIR), confusión (MIR), convulsiones (MIR), signos focales o coma	
Plaquetopenia	+ (3MIR)	-
	+++ (<30.000)	+/- (100.000) (2MIR)
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Plasmaféresis (tratamiento fundamental)</u> (3MIR) + • Transfusiones plasma fresco congelado +/- diálisis • Antiagregantes (AAS, dipiridamol, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay específico, hemodiálisis en IRA • Entre un 10-15% quedan con daño renal crónico
Mortalidad	25%-50%	5-15%

NOTA: La plasmaféresis se utiliza en el tratamiento de la PTT para eliminar factores plasmáticos que intervienen en su etiopatogenia.
 NOTA: Los casos de PTT relacionada con VIH así como las asociadas a la toma de ACOs, complicaciones del embarazo y postparto tienen muy mal pronóstico: las pacientes que sobreviven no recuperan la función renal y requieren diálisis o trasplante renal

ATENCIÓN
 El Síndrome Hemolítico Urémico es la causa más frecuente de IRA en niños (peor pronóstico por encima de 5 años)

ATENCIÓN
 No confundir la Enfermedad de Gasser con el Síndrome de Gasser (infección por parvovirus B19 en anemias hemolíticas)

MIR 97 (5353) y MIR 87 (2003): Niño de 3 años que, desde hace dos días, presenta diarrea con sangre, palidez, decaimiento, oliguria y hematuria. Tiene hemoglobina de 5 gr y hematíes fragmentados "vacíos" en el análisis que se practica a su llegada a urgencias. El diagnóstico más probable será:

1. Glomerulonefritis difusa aguda.
2. Síndrome hemolítico urémico.
3. Nefropatía IgA o enfermedad de Berger.
4. Glomerulonefritis membranoproliferativa.
5. Colitis invasiva con deshidratación y oligoanuria secundaria.

MIR 98 FAMILIA (5549): Un paciente presenta trombocitopenia y el estudio de médula ósea revela una cifra de megacariocitos normal o elevada. ¿Qué diagnóstico considera MENOS probable?

1. Púrpura trombocitopénica idiopática.
2. Hiperesplenismo.
3. Coagulación intravascular diseminada.
4. Síndrome mielodisplásico.
5. Púrpura trombótica trombocitopénica.

MIR 01 (7162): Un niño de 4 años presenta insuficiencia renal aguda y anemia marcada con abundantes esquistocitos en el frotis de sangre periférica. El diagnóstico probable es:

1. Glomerulonefritis aguda.
2. Fracaso renal agudo isquémico.
3. Trombosis de las venas renales.
4. Síndrome hemolítico-urémico.
5. Insuficiencia renal hemoglobinúrica.

MIR 05 (8132): Un paciente de 35 años acude a Urgencias con cuadro de cefaleas y disminución del nivel de conciencia, asociado a un cuadro de petequias y equimosis. En las pruebas analíticas se objetiva una anemia con criterios de hemólisis microangiopática con una Hb de 8 gr/dl y Plaquetas de 30.000 mm³ junto con datos de insuficiencia renal. El diagnóstico de sospecha es una púrpura trombótica trombocitopénica. En su opinión ¿cuál de las siguientes sería la actitud terapéutica más idónea en este paciente?

1. Realizar diálisis renal pues la evolución del cuadro renal marca la evolución de este proceso.
2. Dada la cifra de Hb y de Plaquetas, junto con el cuadro hemorrágico florido, el tratamiento de elección es la transfusión inmediata de hematíes y plaquetas.
3. Los esteroides y los antiagregantes plaquetarios son el tratamiento de elección.
4. La realización de recambio plasmático con plasmaféresis diaria es el tratamiento de elección.
5. Se ha de iniciar cuanto antes el tratamiento con inmunosupresores.

MIR 09 (9164): Hombre de 55 años que consulta por crisis convulsiva generalizada. En la analítica destaca: hemoglobina: 8 gr/dL, volumen corpuscular medio: 98 fl, reticulocitos: 5%, leucocitos 7500/mm³, plaquetas 95.000/mm³, creatinina: 5mg/dL, bilirrubina total: 5 mg/dL (directa: 1,1 mg/dL), LDH: 1550 U/L. En la extensión de sangre periférica se observan abundantes hematíes fragmentados. Estudio de coagulación: actividad de pro-tombina: 95%, TTPa (tiempo parcial de trombo-plastina activada) ratio: 1. En la tomografía axial computerizada craneal no existen lesiones cerebrales. El diagnóstico más probable sería:

1. Déficit de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa.
2. Anemia hemolítica autoinmunitaria.
3. Púrpura trombocitopénica trombótica.
4. Coagulación intravascular diseminada.
5. Hemoglobinuria paroxística nocturna.

MIR 11 (9758): Hombre de 54 años, con antecedentes personales de DM, HTA e insuficiencia renal crónica leve, que presenta somnolencia e hemiparesia derecha. En la analítica: creatinina de 2.3 mg/dl, Hb 10.3 g/dl y plaquetas 20.000 mm³, con coagulación normal. En TAC craneal: lesiones isquémicas con necrosis microhemorrágicas. Posteriormente comienza con deterioro progresivo del nivel de conciencia y aumento de Cr, LDH y bilirrubina no conjugada. Se realiza Coombs directo que es negativo. Esquistocitos en frotis. Ante la sospecha diagnóstica la conducta a seguir es:

1. Nuevo TAC craneal ante la sospecha de transformación hemorrágica de ictus isquémico.
2. Iniciar plasmaféresis urgente.
3. Inicio de tratamiento con glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg/día.
4. Buscar causa desencadenante de cuadro de CID.
5. Sospecha de Mieloma Múltiple: aspirado de médula ósea.

MIR 13 (10105): Una paciente de 67 años en tratamiento con ticlopidina acude a urgencias con cefalea, astenia y petequias en extremidades inferiores. En la analítica presenta hemoglobina 8,2 g/dl, VCM 100 fl, plaquetas 25000/ul y leucocitos 7500/ul con fórmula normal. La cifra de reticulocitos está elevada y en el frotis de sangre se observan numerosos esquistocitos. Los estudios de coagulación (TTPa, TP y Fibrinógeno) son normales. En la bioquímica destaca LDH 2700 UI/L y bilirrubina 2,6 mg/dl. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de la paciente?

1. Púrpura trombocitopénica autoinmune.
2. Púrpura trombótica trombocitopénica.
3. Aplasia medular.
4. Trombocitopenia inducida por fármacos.
5. Coagulación intravascular diseminada.

2.2. Trombopatías

Alteración cuantitativa.

A. CLASIFICACION

a) Hereditarias

• Alteraciones en la adhesión: prueba de Ristocetina alterada

~Enfermedad de Von Willebrand: ↓ FvW

~Bernard-Soulier: ↓ GP Ib. Herencia A.R.

• Alteraciones de la activación y liberación (anexo)

• Síndrome de Chediak-Higashi.

• Síndrome de Wiskott-Aldrich.

• TAR.

• Alteraciones en la agregación: prueba del ADP alterada (MIR)

~Tromboastenia de Glanzman: ↓ GP IIb-IIIa.

~Afibrinogenemia.

b) Adquiridas

• Uremia. (IRC): Sangrado se controla con diálisis.

• Paraproteinemias (mieloma)

• Síndromes mieloproliferativos crónicos.

• Drogas: AAS, Penicilina, (muy frecuente).

ENFERMEDAD DE BERNARD-SOULIER Y TROMBOASTENIA DE GLANZMAN

	BERNARD SOULIER	GLANZMAN
Herencia	Recesiva	Recesiva
Alteración de ...	Adhesión (GP Ib)	Agregación (GP IIb/IIIa) (MIR)
Retracción Coágulo	∅	Defectuosa (MIR)
Plaquetas	∅/↓ en número Tamaño ↑	∅
• Ristocetina	Defectuosa	∅
• ADP	∅	Defectuosa
Tratamiento	Transfundir Plaquetas	

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

- **Diátesis plaquetaria congénita más frecuente (MIR).**
- **Causa más frecuente de hemorragia hereditaria.**
- **Herencia autosómica (2MIR), situado en el cr 12.**
- **El factor Von-Willebrand se sintetiza en las células del endotelio (y en los megacariocitos).**
- **La actividad de este factor está distribuida entre una serie de multímeros plasmáticos con pesos moleculares variables.**

a) Clasificación de la Enfermedad de Von Willebrand

TIPOS	PATOGENIA	FREC	H	Ag F vW	F VIII	Ristocetina	Tpo Sangría
I	Disminución de la liberación endotelial	+++	AD	↓	↓	↓	↑
II	Multímeros F vW disfuncionales. Cantidad del F vW ∅	++					
IIa			AD	∅	∅	↓	↑↑↑
IIb	F vW anómalo con ↑↑↑ avides plaquetaria		AD	∅/↓	∅/↓	↑	↑↑↑
IIc			ar	∅	∅	↓	↑↑↑
III	Déficit de síntesis endotelial	+	ar	↓	↓↓	↓	↑↑↑
Pseudo vW	Plaquetas anormales con mayor avides por FvW			∅	∅	↑	∅/↑

NOTA: existe una enfermedad VW adquirida o Sdme de vW, asociada a síndromes linfo-mieloproliferativos, gammapatías monoclonales...con clínica similar a la enfermedad congénita; y cuyo tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

b) Clínica

- **I y II: hemorragias leves / moderadas (2MIR).** Epistaxis, gingivorragias, metrorragias. Las hemorragias aparecen tras traumatismos o cirugía (MIR)
- **III: hemorragias graves.** Metrorragias copiosas, hemartrosis, hemorragias digestivas, genitourinarias... de forma espontánea.

c) Diagnóstico

- **Tiempo de hemorragia aumentado (MIR).**
- **Disminución de la concentración del factor F vW.**
- **Disminución de la actividad del F VIII (2MIR).**
- **Disminución de la actividad de la ristocetina (MIR)**
- **TTPa variable (MIR), en función del F VIII**

d) Tratamiento

- **Crioprecipitados (contienen FvW):** formas moderadas/graves
- **Desmopresin (DDAVP):** libera F vW del endotelio. *Util en tipo I (MIR).* Contraindicado en tipo IIb y Pseudo vW. Poco útil en III.

MIR 08 (8915): Un paciente de 40 años de edad con antecedentes personales y familiares de sangrados frecuentes por mucosa oral y epistaxis, presenta en el estudio de hemostasia: alargamiento del tiempo de sangría, disminución de la actividad del Factor VIII y una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina, todo lo cual es compatible con:

1. Hemofilia A leve.
2. Tromboastenia de Glanzman.
3. Enfermedad de Bernard Soulier.
4. Enfermedad de Von Willebrand.
5. Ingesta de ácido acetil salicílico.

MIR 10 (9381): Mujer con historia personal y familiar de sangrado por mucosas. El estudio de coagulación presenta un tiempo de hemorragia y tiempo de tromboplastina parcial activado alargados. Actividad de protrombina del 100%. ¿Qué patología de la coagulación le sugieren estos datos?

1. Enfermedad de Von Willebrand.
2. Hemofilia A.
3. Déficit de factor XI.
4. Hemofilia B.
5. Déficit de factor VII.



RECORDEMOS

Funciones del factor Von Willebrand

- **Portador plasmático del Factor VIIIc**
- **Facilita la adherencia plaquetaria, uniendo los receptores de membrana plaquetaria al subendotelio vascular.**



ATENCIÓN

Debido a su forma de acción, el DDAVP puede ser útil en el tipo I de la enfermedad.

Sin embargo estaría contraindicado en el subtipo IIb y PseudovW, siendo prácticamente inútil en el tipo III.

DIATESIS VASCULOPÁTICAS

HEREDITARIAS

MALEF. VASCULAR

- Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enf. Rendu-osler-weber)
- Angioqueratoma corporis diffusum (enf. de Fabry)
- Hemangioma cavernoso
- Ataxia - telangiectasia

ENF. TEJIDO CONJUNTIVO

- Sd. Ehler-Danlos
- Sd. Grönblad-Stranberg
- Sd. Marfan
- Osteogenesis imperfecta
- Pseudoxantoma elástico

ADQUIRIDAS

- Disminución tej. soporte: escorbuto, corticoides, púrpura senil bateman, amiloidosis.
- Mecánicas
- Idiopáticas: simple, hemosisiderosis pulmonar primitiva, púrpuras pigmentadas.
- Inmunopáticas: Sd. Schönlein-Henoch rash purpúrico palpable, dolor cólico abdominal, artralgias o artritis gr. articulo, nefritis con depósito de Ig A

DIATESIS PLAQUETOPÁTICAS

TROMBOCITOPENIAS

- Enf. medular global
- Trombopenia por fármacos: tiazidas
- Trombopoyesis ineficaz

INMUNE	drugs, virus auto anticuerpos alo/iso Ac	PTI
	2ª angiopáticas CID Secuestro	Sd. Evans LES, colagenosis Válvula cardiaca Sd. hemolítico urémico PTT

TROMBOPATIAS

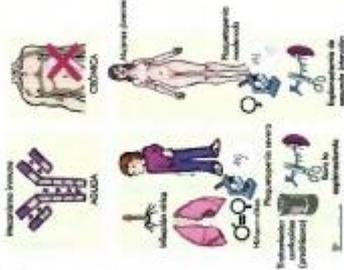
HEREDITARIAS

ADQUIRIDAS	ALT. ADHESIÓN	Enf. Von Willebrand Bernard-Soulier
	ALT. AGREGACIÓN	Tromboestenia de Glanzman Afibrinogenemia
	ALT. ACTIVACIÓN Y LIBERACIÓN	Déficit granulos densos Déficit de ciclooxigenasa

- Uremia, IRC
- Paraproteinemias (mieloma)
- Sd. Mieloproliferativos crónicos
- Drogas: AAS, penicilina...

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) O ENFERMEDAD DE WERLHOFF

DEFINICION	AGUDA	CRONICA
Ac antiplaquetarias	Trombocitopenia producida por anticuerpos (IgG, IgM). El lugar principal de eliminación es el bazo (IgG) y menos fr el hígado (IgM). Rara la esplenomegalia. Coombs +.	
Edad	Par necrosis cruzada con Ag virales 2-6 años (MIR)	Anf Gp IIb/IIIa o IIb plaquetarias 20-30 años
Enf. previo	H=M	Mujeres (3:1) (MIR)
Duración	Infección viral o enfermedad respiratoria < 20.000	20-80.000 Meses-años
Evolución	Remisiones espontáneas frecuentes	En brotes. Remisiones espontáneas raras
Tratamiento	Corticoides Trasfusión de plaquetas si hemorragia grave Plasmaféresis (casos rebeldes) Eplsectomía	1. Corticoides 2. Esplenectomía 3. Inmunosupresores: (Azatioprina). Otras: Donazol, gammaglobulina Iv., Globulina anti-D en enfermos Rh (+), Colchicina



PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA Y SINDROME HEMOLITICO UREMICO

Rasgos comunes	PTI (Enfermedad de Moschowitz)	Sd. HU (Enfermedad de Gasser)
Etiología	Trombopenia por consumo secundaria o la formación de trombos debido a una lesión del endotelio vascular que provoca una activación local de la coagulación. Anemia hemolítica microangiopática. Existencia de esquistocitos. Coombs negativo:	
Patogenia	Idiopático, infeccioso, asociado a enfermedades sistémicas, fármacos, embarazo y postparto, formas hereditarias y recurrentes.	
Edad y Sexo	• Anomalías en el metabolismo y liberación de F.vW y factores proagregantes plaquetarios Niños - Embarazadas: Postparto (BGN) Mujeres 20-50 años	
Clinica	insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia	
Extensión	Difusa	
Renal	+ (más moderado)	
Cardiaca	Insuficiencia cardiaca y anomalías electrocardiográficas	
SNC	+++	
Fiebre	Disorientación, confusión, convulsiones, signos focales o coma	
Plaquetopenia	+ (MIR) +++ (<30.000)	
Tratamiento	• Plasmaféresis (tratamiento fundamental) (MIR) + Trasfusiones plasma fresco congelado +/- dólisis • Anticoagulantes (AAS, daptidamol, ...)	
Mortalidad	25%-50%	5-15%

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

TIPOS	PATOGENIA	FREC	H	Ag F.vW	F.VIII	Ristocetina	Tipo Sangria
I	Disminución de la liberación endotelial	+++	AD	↓	↓	↓	↑
II	Múltiples F.vW disfuncionales. Cantidad del F.vW ↓	++	AD AD ar	↓	↓	↓	↑↑↑ ↑↑↑ ↑↑↑
III	F.vW anómalo con ↑↑↑ avidad plaquetaria	+	ar	↓	↓	↓	↑↑↑
Resaca F.vW	Déficit de síntesis endotelial			↓	↓	↓	↑↑↑
	Plaquetas anormales con mayor avidad por F.vW			↓	↓	↓	↑↑↑



RESUMEN DE ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

1. DIATESIS VASCULOPATICAS

A. HEREDITARIAS

A.1. ALTERACIONES VASCULARES

- **Enfermedad de Rendu-Osler-Weber** (Telangiectasia hemorrágica hereditaria): es A.D. Cursa con telangiectasias en piel y mucosas. Hemorragias nasales y genitourinarias. Enfermedad hemorrágica vascular familiar más frecuente. En el pulmón hay ocasionalmente aneurismas arteriovenosos que pueden causar una poliglobulia hipoxémica. No se acompañan de aneurismas a otros niveles aunque podrían presentar malformaciones arteriovenosas en cerebro e hígado, no contemplándose como causas habituales de muerte.
- **Enfermedad de Fabry** (Angioqueratoma corporis difusum): ligado al Cr X.
- **Ataxia-telangiectasia**: A.R., cursa con degeneración cerebelosa, telangiectasia oculocutánea, inmunodeficiencias, aumento de la incidencia de algunos tumores...
- **Síndrome de Kassabach-Merritt** (Hemangioma cavernoso): malformaciones vasculares extensas. La hemorragia es secundaria a la CID.

A.2. ALTERACIONES DEL TEJIDO CONECTIVO PERIVASCULAR

- Síndrome de Ehler-Danlos, Marfan, Osteogénesis imperfecta, Pseudoxantoma elástico...

B. ADQUIRIDAS

- **Escorbuto** (avitaminosis C): petequias perifoliculares y gingivorragias.
- **Corticoides**.
- **Púrpura senil de Bateman**; facticias y ortostáticas
- **Amiloidosis**.
- **Hemosiderosis pulmonar idiopática**.
- **VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA** (por hipersensibilidad o alérgica) es una endotelitis alérgica de pequeños vasos. Cursa como un *Síndrome de Schönlein-Henoch*: es un rash purpúrico palpable simétrico en EEL y nalgas de niños pequeños, dolor cólico abdominal, nefritis con depósito de IgA, artralgias/artritis de grandes articulaciones. Se trata con reposo y corticoides si precisa; aunque no modifican la evolución.

2. DIATESIS PLAQUETOPATICAS

2.1 TROMBOCITOPENIAS: alteración cuantitativa (<100.000)

- **Disminución de la producción de la médula ósea: megacariocitos bajos.**
 - Enfermedad medular global
 - Trombopenia por fármacos-tóxicos (los diuréticos tiazídicos son la causa más frecuente).
 - Trombopoyesis ineficaz (megacariocíticas) adquirida o hereditaria (Sd. Wiskott-Aldrich, TAR, ...)
- **Aumento de la destrucción periférica: megacariocitos altos.**
 - **Inmune**: drogas, virus, auto anticuerpos (púrpura trombocitopénica idiopática), alo/iso Ac.
 - Los pacientes con trombocitopenia inmunitaria no presentan por lo general esplenomegalia y poseen una médula ósea activa con un número aumentado de megacariocitos.
 - **No Inmune**: síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopenica, CID, secuestro, válvulas cardiacas, hiperesplenismo...

a) PURPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI) o ENFERMEDAD DE WERLHOFF

- Diátesis plaquetaria más frecuente.
- Es una trombocitopenia mediada por Anticuerpos (IgG, IgM). El lugar principal de eliminación es el bazo, pero es poco típica la esplenomegalia. Ausencia de otra enfermedad (drogas, LES).
 - ~La **FORMA AGUDA** es más frecuente en niños (2-6 años). Es secundaria a una reacción cruzada con Ag virales, ya que suele existir un antecedente de infección viral previa. Cursan con plaquetopenia intensa (inferior a 20.000) durante unas 4-6 semanas. Suelen existir remisiones espontáneas. Responden a prednisona (1 mg/kg/día) ± plasmáferesis.
 - ~La **FORMA CRÓNICA** es más frecuente en mujeres jóvenes (20-30 años) y es secundario a la formación de Ac contra el factor IIb-IIIa o Ib-IX de las plaquetas. La plaquetopenia suele ser más leve que en la forma aguda, pero de forma crónica o recurrente, de forma que el 50% se hacen corticoides dependientes o corticorresistentes, siendo necesaria con mayor frecuencia el uso de la esplenectomía.
- El tratamiento se administra exclusivamente en brotes hemorrágicos de la enfermedad. Util la Gammaglobulina por su rapidez de actuación. Un nuevo fármaco empleado por su acción anti-CD 20 es el Rituximab.

b) SINDROMES TROMBOTICOS MICROANGIOPATICOS: PTT / SHU o Enfermedad de Gasser

- Debido a que ambos síndromes comparten muchas características comunes, hoy en día se piensa que pueden tratarse de la misma enfermedad.
- Se caracterizan por la combinación de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática con la presencia de esquistocitos.
- La trombopenia es secundaria a la formación de trombos hialinos en capilares debido a una lesión endotelial que activa localmente la coagulación. La prueba de Coombs es negativa. No hay CID activa. Las pruebas de coagulación son normales.
- La etiología es muy variada: idiopática, infecciosa, asociado a enfermedades sistémicas, secundaria a la toma de fármacos (anulovulvatorios, mitomicina C, ciclosporina A, AINEs, ...), embarazo y postparto, etc...
- El daño entotelial provoca una disminución de la PGI2 (vasodilatador y antiagregante más potente conocido). Además existe un descenso de la metaloproteasa ADAMTS-13. que deja libres multímeros de FvW de alto peso que agregarían espontáneamente a

las plaquetas. Suelen acompañarse de una LDH muy elevada.

- La **plaquetopenia** es muy marcada en la PTT, siendo leve en el SHU.
- Si bien, en ambos síndromes pueden aparecer una afección renal, cardíaca o a nivel del sistema nervioso central, la IRA es más típica del SHU mientras que la desorientación, confusión y otros signos secundarios a la afectación del SNC son más frecuentes en la PTT, al igual que la fiebre.
- El **tratamiento de la PTT** consiste principalmente en la **plasmaféresis**. También pueden administrarse transfusiones de plasma fresco congelado. Los antiagregantes tienen un efecto beneficioso en la PTT.
- El **SHU** no tiene tratamiento específico. Hay que incluir a los pacientes en programas de hemodiálisis o someterlos a un trasplante renal en los casos que acaban en insuficiencia renal.
- La mortalidad actual es del 5-15% en niños y puede llegar al 50% en los adultos.
- No confundir la Enfermedad de Gasser con el Síndrome de Gasser (infección por el parvovirus B19 en anemias hemolíticas).

2.2 TROMBOPATIAS: alteración cualitativa (número de plaquetas normal).

A) Hereditarias:

- **Alteraciones en la adhesión:** Test Ristocetina alterada.
 1. *Enfermedad de Von Willebrand*
 2. *Enfermedad de Bernard-Soulier:* déficit de Gp Ib. A.R.
- **Alteración en la agregación:** Test ADP alterado.
 1. *Tromboastenia de Glanzman:* déficit de Gp IIb-IIIa, A.R.,
 2. *Afibrinogenemia.*
- **Alteraciones de la activación y liberación.**

B) Adquiridas: uremia, drogas...

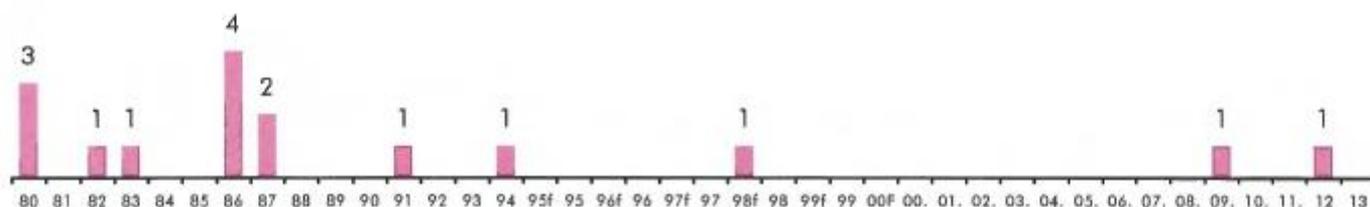
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

- **Diátesis plaquetaria hereditaria más frecuente.** La causa más frecuente de hemorragia hereditaria. Herencia autosómica.
- El FvW se sintetiza en el endotelio y en los megacariocitos. Es el portador del Factor VIII y facilita la adherencia plaquetaria.
 - La tipo I es la más frecuente; hay disminución de la liberación endotelial del FvW (el cual es normal).
 - En la tipo II (a, b, c) los multímeros FvW son disfuncionales con cantidad de FvW normal.
 - La tipo III tiene un déficit en la síntesis endotelial (hay ↓ de la cantidad).
 - El IIb consiste en un FvW anormal, con excesiva avidéz plaquetaria.
 - En el Pseudo vonWillebrand hay plaquetas anormales con excesiva avidéz por el FvW, el cual es normal.
- Test de Ristocetina aumentado en los tipos IIb y Pseudo von Willebrand.
- El TTPa puede encontrarse alterado en función del déficit de factor VIII existente.
- La tipo I y II tienen hemorragias leves y la tipo III, graves.
- Todas tienen en mayor o menor medida elevado el tiempo de sangría
- **Tratamiento:** Crioprecipitados (Contienen FvW). DDAVP: libera FvW del endotelio. Es útil en el tipo I y está contraindicado en el tipo IIb y Pseudo vW.

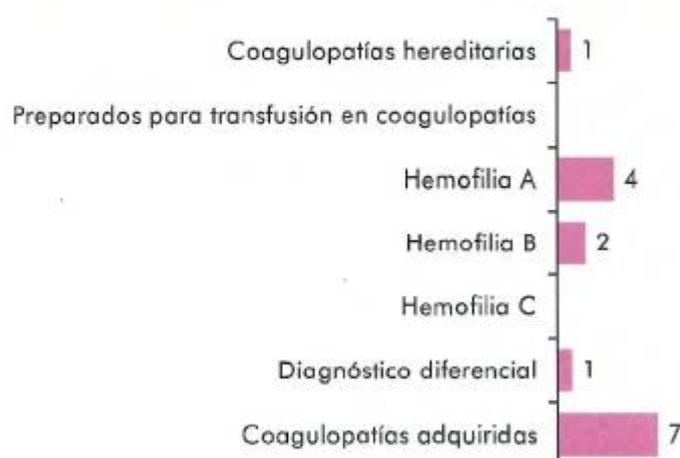
Diátesis plasmopáticas

XXI

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- Teniendo un mínimo del 20% de cada uno de los factores de la coagulación, no hay sintomatología asociada.
- Son factores Vitamina K dependientes: II, VII, IX y X (también las proteínas C y S del sistema de anticoagulación).
- La Hemofilia A se hereda de forma recesiva ligada al X, por lo que únicamente se manifiesta en varones. Las mujeres son las portadoras de la enfermedad. La descendencia de un varón enfermo de hemofilia A será la siguiente: todas las hijas serán portadoras y los hijos serán sanos (2MIR).
- La Hemofilia A suele presentarse en forma de hemorragias articulares (hemartros), hematomas musculares y mucho más raramente como complicaciones: hemorragias intracraneales, retroperitoneales...
- La causa más frecuente de déficit de Vitamina K en nuestro medio es la toma de anticoagulantes orales.
- Durante una CID, encontraremos alteradas de forma simultánea todas las pruebas de hemostasia primaria (número de plaquetas y tiempo de hemorragia) y del sistema de coagulación (TTPa, TPT, TT).

1. Coagulopatías hereditarias (anexo)

	Herencia	Hemorragias	Pruebas alteradas	Tratamiento
I Disfibrinogenemia	ar AD	Umbilicales en recién nacidos. Leves Postraumáticas. Moderadas	TP, TTPa, TT	CRIOPRECIPITADOS
II V X	ar ar ar	Como hemofilia A. Hemartrosis infrecuente	TP, TTPa	PFC
VII	ar	Como hemofilia A	TP	PFC
XII Precalicreina KAPM	ar AD	No hemorragias. Pueden ser sometidos a cirugía sin tratamiento sustitutivo	TTPa	No necesario
VIII (**) IX (*) XI	Xr Xr ar	Severas Idéntico a hemofilia A Leves. Postoperatorias	TTPa	CRIO. DDAVP PFC, CCP PFC
F v W(*) Passovoy	AD/ar AD	Mucosas Similar a F-XI		CRIO. DDAVP PFC
XIII α-2 Antiplasmina	ar ar	Umbilical RN, postrauma, mala cicatrización Hiperfibrinólisis. Similar a Hemofilia A	Estabilidad fibrina Lísis coágulo	PFC mensual PFC

(*): Responsables de la mayor parte de los trastornos congénitos de la coagulación

ATENCIÓN

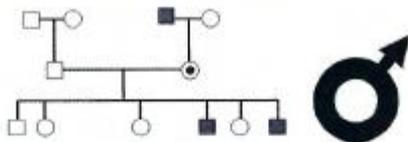
Los límites para la mayor parte de los factores de la coagulación están entre el 50% y el 150%.
El nivel mínimo para una hemostasia adecuada es aproximadamente del 20-25% de cada uno de ellos

2. Preparados para transfusión en coagulopatías (anexo)

- Plasma fresco Congelado: contiene todos los factores.
- Crioprecipitados: contiene F VIII, F vW, F I, Fibronectina.
- Concentrado de F VIII de mezcla de varios PFC. Tratado con calor para inactivar HIV y VHB.
- Factor VIII recombinante.
- Concentrado de F IX purificados o recombinantes
- Concentrado F IX/Concentrado de Complejo Protrombínico (CCPT): II, VII, IX, X.

3. Hemofilia "A"

- Déficit de factor VIII.
- Herencia recesiva ligada al sexo (2MIR).



ATENCIÓN

La hemofilia A se manifiesta en varones mientras que las mujeres son portadoras

3.1. Clasificación

	F _{viii} (%)	Hemorragias
LEVE	5-25	Postoperatorias Postrauma importante
MODERADA	1-5	Postraumáticas
SEVERA	< 1	Espontáneas desde la infancia, secuelas (deformidad articular)

3.2. Clínica

A. HEMORRAGIAS

Guardan relación con la concentración de factor VIII circulante. Aparecen horas/días después del antecedente. Si no se trata puede continuar semanas.

a) Hemartros

Las hemorragias de mayor frecuencia (75%) e importancia (MIR), sobre todo en articulaciones de carga. Aparecen con la deambulación, siendo el dolor el síntoma inicial.

Pueden causar fibrosis articular, artrosis, atrofia muscular y anquilosis Tratamiento profiláctico o inmediato tras una hemartros, así como el tratamiento ortopédico y rehabilitador.



Deformidad articular secundaria a hemartros

b) Hematomas musculares

Pueden causar compresiones nerviosas (femoral), contracturas, hematoma del psoas, síndromes compartimentales (Volkman)...



c) Hematuria

Frecuente, aunque la mayoría es microscópica sin otros signos de afectación genitourinaria. Probablemente no necesite tratamiento.

B. COMPLICACIONES MAS GRAVES

a) Hemorragias intracraneales

Sospecharlas ante cefaleas repentinas en un adulto joven. Ante sospecha, iniciar cuanto antes el tratamiento con concentrados del factor VIII.



b) Hemorragia orofaríngea

Pueden precisar intubación de urgencia.

c) Hemorragia retroperitoneal

C. OTRAS COMPLICACIONES

- Infecciones víricas: Hepatitis, HIV.
- Anticuerpos anti VIII: Tipo IgG.
- Desarrollo de anemia hemolítica Coombs +

MIR 09 (9165): ¿Cuál de las siguientes **NO** es una manifestación hemorrágica de la **hemofilia**?

- Epistaxis.
- Hemartros.
- Equimosis.
- Hemorragias musculares.
- Petequias.

Hay que diferenciar las hemorragias típicas de problemas de hemostasia primaria de las que acompañan a déficit de factores de coagulación, como ocurre en el caso que nos ocupa, donde está disminuido el factor VIII.

Cuando existe un déficit de algún factor de coagulación las hemorragias afectan sobre todo a articulaciones, músculos, sistema genitourinario y SNC; haciéndolo esporádicamente a mucosas.

Durante el primer año de vida los pacientes hemofílicos graves presentan equimosis o hematomas en un 80% de los casos. Durante el período de la dentición las hemorragias gingivales son frecuentes. Las equimosis y hematomas se incrementan entre el primer y el tercer año de vida, al iniciarse la deambulación. En este período aparecen las primeras hemartrosis y hematomas musculares. Las hemorragias en mucosas no son infrecuentes en los adultos, especialmente las epistaxis o las de la cavidad bucal.

Las **petequias** son pequeñas manchas hemorrágicas de pocos milímetros de tamaño (opción 5 correcta) que suelen acompañar a alteraciones de la hemostasia primaria —alteraciones de vasos o plaquetas—, mientras que las equimosis son manchas subcutáneas, de mayor tamaño, violáceas con extravasación sanguínea moderada.

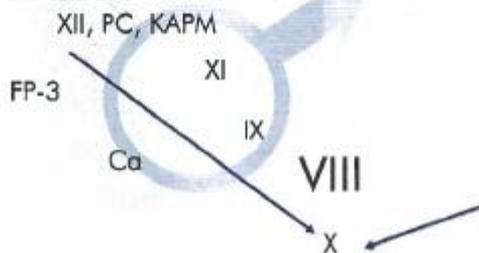
1. FARRERAS, 16ª edic., Pág. 1791

2. HARRISON, 17ª edic., Pág. 726

3.3. Diagnóstico

- Antecedentes familiares positivos. **Presentación exclusiva en varones**. Hay un 30% de casos sin antecedente familiar; donde las madres son portadoras del alelo mutado de novo
- Pruebas de coagulación: ↑ TTPa; TP y TH ∅.
- Dx Definitivo: cuantificación del factor VIII C.
- Dx diferencial: enfermedad de Von Willebrand; inhibidores adquiridos frente al factor VIII C.

VIA INTRINSECA



MIR 12 (9858): Niño de 18 meses de edad, con calendario vacunal completo hasta la fecha, que consulta en el Servicio de urgencias por **tumefacción de la rodilla** derecha tras jugar en el parque, **sin traumatismo** evidente. En la anamnesis dirigida, la madre refiere que un **tío de ella tenía problemas similares**. La exploración ecográfica es compatible con **hemartros** y en la analítica que se realiza sólo destaca un **alargamiento del APTT** de 52" (normal 25-35"). ¿Cuál es la **hipótesis** diagnóstica más probable?

- Síndrome de Marfan.
- Enfermedad de Von Willebrand.
- Enfermedad de Ehlers-Danlos.
- Hemofilia A.**
- Enfermedad de Bernard-Soulier.

3.4. Tratamiento

...los síntomas preceden normalmente a los signos objetivos del sangrado.

...los signos del sangrado pueden retrasarse días.

...es fundamental evitar la aspirina por las alteraciones plaquetarias que produce.

...el tratamiento precoz es más eficaz y menos costoso: en caso de duda, hay que tratar.

A. PREPARADOS

- Concentrados de Factor VIII**: lo más usado. Proviene de varios donantes.
- Factor VIII recombinante**.
- DDAVP: de elección en hemofilia leve o moderada intracranial.
- Crioprecipitados: contiene la mitad de la actividad del factor VIII que el PFC y menos volumen.
- Antifibrinolíticos: ácido epsilonaminocaproico... Como profilaxis y tratamiento de extracciones dentarias, gingivorragias...
- Otros: rehabilitación articular, terapia génica

B. TRASPLANTE HEPATICO

4. Hemofilia B

- Enfermedad de Christmas.
- Déficit del factor IX.
- Misma herencia y clínica que hemofilia A (2MIR)**
- Se diagnostica por cuantificación del factor IX.

TRATAMIENTO

- ✓ Concentrados del factor IX (purificado o recombinante)
- ✓ CCP (Concentrados del complejo protrombínico): riesgo de trombosis.
- ✓ PFC: Sin riesgo de trombosis.

MIR 86 (1552): ¿Cuál de las siguientes complicaciones hemorrágicas es **excepcional** en la **hemofilia B**?

- Hemartros
- Menorragias**
- Hemorragias postextracción dental
- Hematuria
- Ninguna de ellas es excepcional

5. Hemofilia C

- Déficit del factor XI.
- Herencia autosómico **recesiva**.
- Hemorragias leves.
- Tratamiento: PFC.

6. Diagnóstico diferencial

	HEMOFILIA A	HEMOFILIA B	ENF v W
Herencia	Xr	Xr	AD (I,II) ar (III, IIc)
Factor VIII c	↓	∅	↓
Factor VIII vW	∅	∅	↓
Factor IX	∅	↓	∅
Hemorragias	Articulaciones Músculos	Articulaciones Músculos	Mucosas
Tiempo de Hemorragia	∅ (MIR)	∅ (MIR)	↑ (MIR)
Ristocelina	∅	∅	↓
TTPa	↑	↑	↑
TP	∅	∅	∅

7. Coagulopatías adquiridas

7.1. Déficit de vitamina K (MIR)

La vitamina K es de origen vegetal (dieta) e intestinal (bacterias).



ATENCIÓN

Factores Vit K dependientes: II, VII, IX, X, Proteínas C y S

A. ETIOLOGIA

a) Disminución del aporte

Malnutrición, nutrición parenteral, enfermedad hemorrágica del recién nacido (provocada por leche materna con poca Vit K; un colon estéril).

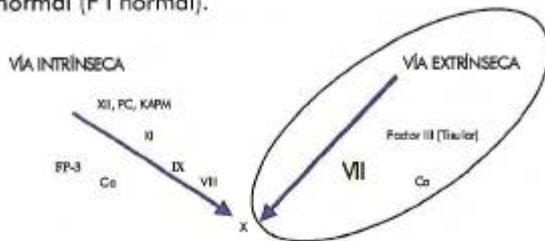
b) Disminución de la absorción

Ictericia obstructiva, antibioticoterapia de amplio espectro.

c) Anticoagulantes Orales

B. DIAGNOSTICO

- Lo que primero se afecta es el TP ($t^{1/2}$ del factor VII de 5 horas), luego se alarga el TTPa.
- TT normal (F I normal).

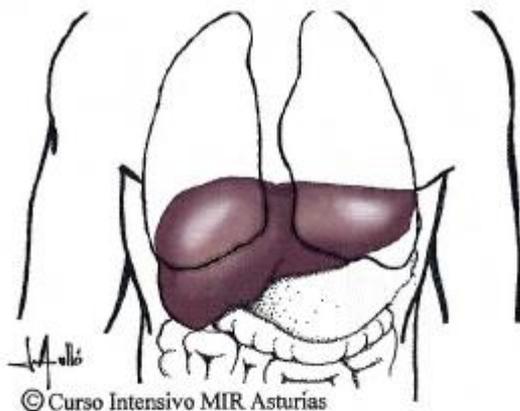


C. TRATAMIENTO

- Si hemorragia intensa: plasma fresco congelado.
- Vitamina K oral en disminución del aporte, i.m. ó i.v. en malabsorción.
- Evitar CCP por riesgo de trombosis.

7.2. Hepatopatías crónicas

- Causa más frecuente de coagulopatía adquirida (ver capítulo correspondiente en digestivo).



© Curso Intensivo MIR Asturias

7.3. CID

- Generación extensa de trombina en la sangre circulante (MIR), con el consiguiente consumo de factores de coagulación y plaquetas, posible obstrucción de la microcirculación y activación secundaria de la fibrinólisis.
- El consumo de plaquetas y factores de coagulación (coagulopatía) conduce a la aparición de hemorragias y las trombosis obstructivas de la microcirculación a necrosis y disfunciones orgánicas.

A. PATOGENIA

- Factores directos:
 - ~ Tromboplastina tisular
 - ~ Enzimas proteolíticas: venenos de serpiente.
- Factores indirectos:
 - ~ Virus.
 - ~ Gérmenes gramnegativos (endotoxinas)

❖ En situación normal, los fenómenos citados forman parte de los mecanismos fisiológicos de la hemostasia. Si el estímulo originado es demasiado potente y se superan estos mecanismos limitantes, se desarrolla una verdadera CID.

B. ETIOLOGIA

a. Liberación aumentada de tromboplastina tisular al compartimento intravascular.

- Accidentes obstétricos: desprendimiento precoz de placenta, placenta previa, retención placentaria, embolia de líquido amniótico, retención de feto muerto, pre-eclampsia, aborto séptico, eclampsia
- Neoplasias diseminadas: LAM 3.



b. Infecciones.

- Sepsis por gérmenes gramnegativos: Situación que con mayor frecuencia se complica con CID, sobre todo las sepsis meningocócicas (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen).
- Bacterias grampositivas, rickettsias y virus.

c. Complejos Ag-Ac: accidentes transfusionales.

d. Estasis sanguínea.

C. CLINICA

- La forma de presentación más común de la CID consiste en hemorragias cutáneas (petequias, equimosis).
- Otras: fiebre, coma, hipoxia, paro cardíaco, oliguria o anuria, púrpuras y hematomas, acidosis, oligohemia e hipotensión por almacenamiento de la sangre en el tejido muscular...

D. ANALITICA

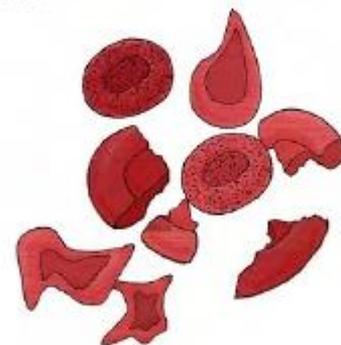
Es indispensable efectuar lo más pronto posible las pruebas de laboratorio y repetir las de forma seriada, ya que los resultados varían constantemente.

a) Alteraciones por coagulación intravascular:

- Descenso de la cifra de plaquetas y de factores que se consumen en el proceso de la coagulación, así como la aparición de monómeros de fibrina.
- Descenso de la cifra de plaquetas.
- Prolongación de tiempos de coagulación: PT, TTP y TT.

b) Hiperfibrinólisis

- Descenso del fibrinógeno
- Presencia de PDF ↑↑↑ en suero y orina. Los PDF retrasan la polimerización de la fibrina (MIR)
- Alteraciones morfológicas de los hematíes (esquistocitos, microsferocitos) que pueden aparecer en cualquier microangiopatía.



Poiquilocitos (hematíes de distinta forma)

E. TRATAMIENTO

a) Tratamiento sustitutivo.

Se debe administrar sangre total o sus fracciones en caso de hemorragia, sin pretender normalizar los distintos factores plasmáticos y las plaquetas descendidas.

b) Tratamiento patogénico.

c) Tratamiento sintomático.



TRATAMIENTO

Ante un caso de CID, administrar
(salvo contraindicación)
PFC + Concentrados de plaquetas

Anexo de tratamiento de la CID

1. HEPARINA

- Podría considerarse en las sepsis graves, sobre todo por gérmenes gramnegativos, y en casos de aborto séptico (aunque los productos retenidos en el útero pueden favorecer la hemorragia, este riesgo se considera menor).
 - La administración profiláctica de heparina podría indicarse cuando se sospecha el desarrollo brusco de CID, como en la embolia de líquido amniótico, retención de feto muerto y transfusiones incompatibles.
 - En las leucemias agudas en los que la CID se asocia a trombocitopenia amegacariocítica, debe asociarse a transfusión de plaquetas.
 - Puede provocar hemorragias, por lo que se desaconseja su administración en la CID asociada a procesos obstétricos y quirúrgicos, sobre todo si se puede suprimir el agente desencadenante.
2. TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO. La experiencia es muy escasa, con excepción de algunos casos de SHU y de púrpura fulminante.
3. INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS. Cuando predomina una hiperfibrinólisis consecutiva al depósito de fibrina en la microcirculación, puede estar justificado el tratamiento con antifibrinolíticos sintéticos como el AEAC y el ácido tranexámico, que se deben administrar junto con heparina.
4. MEDICACIÓN ANTIFUNCIONALISMO PLAQUETARIO. Podrían ser útiles como profilaxis en situaciones de riesgo. Sin embargo, no está demostrada su eficacia.

7.4. Anticoagulantes circulantes

- Son inhibidores adquiridos de la coagulación.

A. INHIBIDORES DEL FACTOR VIII

- Hemofílicos: 5-10% de pacientes con Hemofilia A que reciben tratamiento sustitutivo. Son Ig G.
- No hemofílicos: Enf. autoinmunes, puerperio, fármacos, ancianos...

B. DISPROTEINEMIAS/PARAPROTEINEMIAS

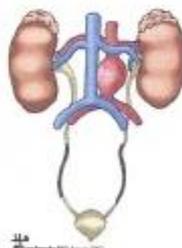
Inhiben varias pruebas de la coagulación por interacción de paraproteína y factores de la coagulación.

7.5. Síndrome de hiperconsumo localizado

Situaciones similares a la CID pero limitado a un territorio anatómico. Si es muy grave, puede provocar un proceso hemorrágico generalizado.

Ocurre en:

- Aneurismas aórticos: provocan hemorragias con mortalidad próxima al 50%. Se tratan mediante reparación quirúrgica, con alto riesgo debido a la escasa respuesta a la terapéutica sustitutiva.



- Hemangiomas gigantes: más frecuentes en niños.



©Cumo Intensivo MIR Asturias 2003

- Nefropatías: ocurre con mayor frecuencia en el rechazo renal hiperagudo de un trasplante y en glomerulonefritis; en ocasiones en el LES.



RESUMEN DE DIÁTESIS PLASMOPÁTICAS

Los trastornos adquiridos son más frecuentes que los hereditarios. El nivel mínimo necesario de un factor de la coagulación para que la hemostasia sea adecuada es del 25%.

1. COAGULOPATIAS HEREDITARIAS

Las más frecuentes son: déficits de factores VIII y IX (ambas recesivas ligadas al X) y el déficit de FvW (AD/ar)

A. HEMOFILIA A

- Es el déficit de factor VIII. Herencia recesiva ligada al sexo. Se manifiesta en hombres; las mujeres son portadoras.
- La hemostasia requiere una actividad del 25% de Factor VIII. Se considera leve (5-25%), moderada (1-5%) y grave (<1%).
- La clínica consiste en hemorragias que guardan relación con la concentración del factor VIII. Se presentan horas después del antecedente y pueden durar semanas si no se trata. La hemartrosis sobre articulaciones de carga son las de mayor frecuencia e importancia. Otras importantes: Hematomas musculares; hematuria.
- Algunas de sus complicaciones más graves son las hemorragias intracraneales y orofaríngeas.
- Puede complicarse con infecciones víricas, anticuerpos anti VIII, desarrollo de anemia hemolítica coombs +. Casi todas, debidas a las transfusiones.
- Se diagnostica por sus antecedentes familiares: presentación exclusiva en varones. Está aumentado el TTPa; TP y TH son normales. El diagnóstico definitivo se hace cuantificando el factor VIII C.
- En el tratamiento se usan: crioprecipitados, concentrados de factor VIII, factor VIII recombinante, DDAVP (en hemofilia leve), ácido epsilonaminocaproico, antifibrinolíticos. Evitar la aspirina.
- También a veces, debe de realizarse un trasplante hepático.

B. HEMOFILIA B

- Causada por el déficit del factor IX. Se hereda con carácter recesivo ligada al sexo.
- Tiene la misma clínica que la hemofilia A.
- Se diagnostica por cuantificación del factor IX.
- En el tratamiento se utilizan concentrados del factor IX (purificado o recombinante), o bien CCP. No elevar los niveles > 60% por riesgo de trombosis. A veces se asocia a heparina. PFC, sin riesgo de trombosis.

C. HEMOFILIA C

- Déficit del factor XI. Es autosómico recesivo. Se trata con PFC.

2. COAGULOPATIAS ADQUIRIDAS

A. DEFICIT DE VITAMINA K

- La vitamina K carboxila residuos de ácido glutámico.
- Son factores vitamina K dependientes: II, VII, IX, X y las proteínas C y S.
- Su déficit puede ser por: disminución del aporte, disminución de la absorción, anticoagulantes orales.
- Al diagnóstico lo primero que se afecta es el tiempo de protrombina, luego se alarga el TTPa. El TT es normal.
- Tratamiento: plasma fresco congelado ante hemorragia grave, vitamina K (oral, i.m ó i.v en malabsorción). Evitar CCP por riesgo de trombosis.

B. CID

- Generación extensa de trombina, con el consiguiente consumo de factores de la coagulación. Puede obstruirse la microcirculación y provocarse una activación secundaria de la fibrinólisis. Se producen hemorragias y trombosis.
- Entre sus causas principales se encuentra la liberación de tromboplastina tisular al compartimento intravascular (accidentes obstétricos, neoplasias diseminadas), endotoxinas de gérmenes gram (-), complejos Ag-Ac, estasis sanguínea.
- La forma más frecuente de presentación son las hemorragias. También fiebre, hipoxia, coma, paro cardíaco, púrpura y hematomas.
- Las pruebas analíticas son muy importantes: se producen alteraciones por la coagulación intravascular: descenso de la cifra de plaquetas y de factores que se consumen en el proceso de la coagulación (fibrinógeno, V, VII y protrombina), así como la aparición de monómeros de fibrina. Están elevados el TTPa, TP y TT.
- También hay hiperfibrinólisis: ↑↑ PDF y el ↓↓ de los factores que constituyen el sustrato de la plasmina (fibrinógeno, V y VII). Los niveles de la antitrombina III tiene valor pronóstico.
- En el tratamiento sustitutivo se debe administrar sangre total o sus fracciones + plaquetas en caso de hemorragia, sin llegar a pretender normalizar los niveles de los factores del plasma.
- El tratamiento sintomático se realiza con Heparina: se desaconseja en la CID asociada a procesos obstétricos y quirúrgicos por la elevada probabilidad de hemorragia. Podría utilizarse en las sepsis graves, sobre todo por Gram-, en abortos sépticos.
- Puede utilizarse profilácticamente si se sospecha el desarrollo brusco de una CID. En las leucemias agudas que se asocia a trombocitopenia amegacariocítica, debe asociarse a transfusión de plaquetas.
- Otros Tratamientos: tratamiento trombolítico; Inhibidores de la fibrinólisis (contraindicado a no ser en los casos donde predomina una clara hiperfibrinólisis); Medicación antifuncionalismo plaquetario.

C. ANTICOAGULANTES CIRCULANTES

- Son inhibidores adquiridos de la coagulación
- INHIBIDORES DEL FACTOR VIII (hemofílicos o no hemofílicos)
- Disproteínas/ paraproteínas

D. SINDROME DE HIPERCONSUMO LOCALIZADO

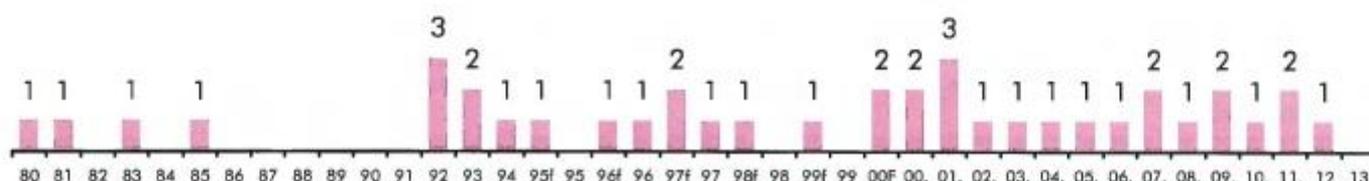
Son situaciones similares a la CID pero limitado a un territorio anatómico. Ocurre preferentemente en:

- ✓ Aneurisma aórticos
- ✓ Hemangiomas gigantes
- ✓ Nefropatías, sobre todo en el rechazo renal hiperagudo de un trasplante y en glomerulonefritis.

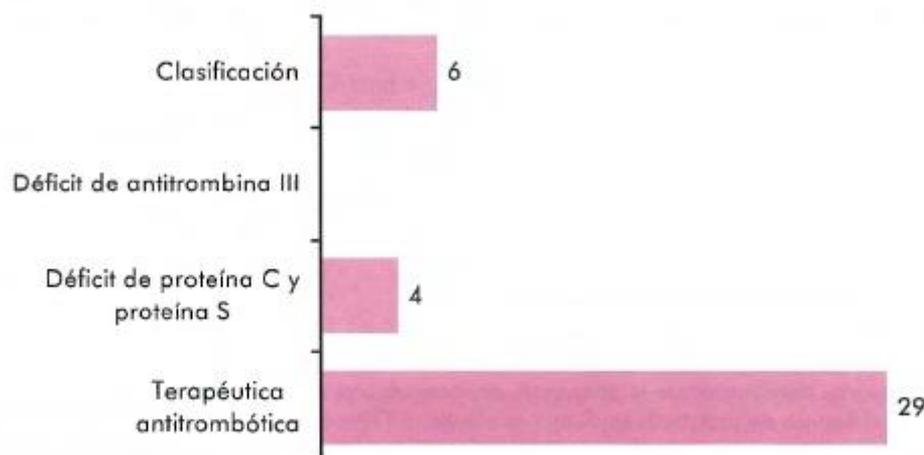
Trastornos pretrombóticos

XXII

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- El Factor V de Leiden consiste en una mutación: la arginina de la posición 506 del factor V se sustituye por Glutamina. Es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria (3MIR).
- Ha de sospecharse un estado pretrombótico hereditario ante: antecedentes familiares, trombosis recurrentes, resistencia a tratamiento, trombosis en jóvenes y regiones anatómicas poco habituales.
- El sistema de anticoagulación de la antitrombina III bloquea los factores: II, IX, X, XI y XII activados.
- Ya que las proteínas C y S dependen de la vitamina K para su formación, y que los anticoagulantes orales bloquean a la vitamina K; ante un déficit asintomático de Proteína C al que se le administran dicumarínicos puede desencadenarse una necrosis cutánea.
- Las heparinas actúan a través del sistema de la antitrombina III de la coagulación. Su segundo efecto secundario (tras las hemorragias) más importante es la aparición de trombopenia de causa inmune. Ante esta complicación ha de retirarse la heparina y sustituirla por otros anticoagulantes (3MIR).
- Las heparinas no fraccionadas (HNF) neutralizan los factores II y X; y han de administrarse por vía intravenosa para conseguir unos niveles de anticoagulación óptimos. Se utilizan para tratar trombosis.
- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) actúan bloqueando al factor X, se administran vía subcutánea diariamente y se utilizan tanto para tratar trombosis como para prevenirlas. No necesitan controles analíticos.
- El test más utilizado para el control de la heparina sódica es el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado) (3MIR). La de bajo peso molecular sólo necesita controles en obesos, embarazadas e insuficiencia renal (4MIR).
- El control de los anticoagulantes orales tipo dicumarínicos se realiza midiendo el Tiempo de Protrombina (o INR) (3MIR).
- Los dicumarínicos o Warfarinas tardan en alcanzar una dosis óptima entre 24 y 72h, se contraíndican durante el embarazo e interaccionan con multitud de fármacos por lo que es necesario hacer controles constantes para ajustar su dosis. El tratamiento de la trombosis venosa profunda en el embarazo se realiza con HBPM (3MIR).
- Están emergiendo gran cantidad de nuevos anticoagulantes que buscan la efectividad de la heparina pero con la ventaja de ser administrados vía oral. Entre ellos cabe mencionar el Davigatrán, Rivaroxaban, Apixaban.
- El síndrome antifosfolípido se acompaña de trombosis (ausencia de las hemorragias esperadas), abortos de repetición y trombocitopenia (4MIR).

1. Clasificación

1.1. Primarias (hereditarias)

- Se han identificado diversas enfermedades donde existe una alteración de una proteína única de la coagulación o la fibrinólisis, asociada a la aparición de trombosis.
 - Prevalencia: 1/3.000-5.000.
 - Responsables del 10-15% de las tromboembolias recurrentes. Son generalmente autosómico dominantes.
1. Factor de Leiden (3MIR).*
 2. Protrombina 20210 (MIR).
 3. Hiperhomocisteinemia/Homocistinuria (ar)** (MIR)
 4. Déficit de Antitrombina III (MIR)
 5. Déficit de Proteína C y S (MIR)
 6. Mutación del gen de la protrombina (G40210A). (MIR)
 7. Disfibrinogenemia.
 8. Déficit de plasminógeno
 9. Déficit de tPA.
- Hay que hacer una búsqueda sistemática ante:
 - ~ Historia familiar de trombosis (2MIR)
 - ~ Aparición de trombosis recurrentes sin factores desencadenantes aparentes (MIR)
 - ~ Trombosis en regiones anatómicas poco habituales (MIR)
 - ~ Trombosis con inicio en la adolescencia (MIR)
 - ~ Hº de abortos de repetición
 - ~ Trombosis neonatal inexplicada
 - ~ Resistencia a la terapéutica convencional (2MIR).

*Se observó que algunos pacientes con tromboembolias venosas recidivantes o de presentación familiar no mostraban prolongación del TTP cuando se añadía proteína C activada a su plasma. Se demostró que todos ellos tenían una mutación idéntica: la arginina de la posición 506 del factor V (factor de Leiden) estaba sustituida por la Glutamina.

Un 3% de la población es heterocigota para esta mutación, la cual puede explicar el 25% de todos los pacientes que experimentan episodios repetidos de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar. Se considera la causa más frecuente de hipercoagulabilidad en la población occidental.

**Las homocistinurias son trastornos caracterizados por un aumento en la concentración del aminoácido sulfurado homocisteína en sangre y en orina.

La homocisteína actúa como aterógeno, de forma que un incremento de ésta en plasma representa un factor de riesgo independiente para las enfermedades coronaria, cerebrovascular y arterial periférica, así como para la trombosis venosa profunda. Es sinérgica con la hipertensión y el tabaquismo.

Una mutación puntual específica en el gen de la protrombina [conversión de G en A en la posición 20210 (G20210A)] predispone a la trombosis venosa y a la embolia. La prevalencia es superior en el sur de Europa. Esta mutación se localiza en la región 3' no traducida del gen y da lugar a un incremento del 30% de las concentraciones plasmáticas de protrombina, bien a través de una traducción más eficiente o por una mayor estabilidad del mensaje. Un estudio español lo ha identificado como el factor genético de riesgo trombótico más frecuente, con una prevalencia de un 6% en sanos y de un 17% en los pacientes con trombosis.

MIR 00 FAMILIA (6575): La causa más frecuente de hipercoagulabilidad hereditaria es:

1. Déficit de proteína C.
2. Déficit de proteína S.
3. Déficit de antitrombina III.
4. Factor V de Leiden.
5. Alteración del plasminógeno.

MIR 00 (6830): De las siguientes alteraciones biológicas causantes de un estado de trombofilia o hipercoagulabilidad, señale cuál es la más frecuente en la población occidental:

1. Deficiencia de antitrombina III.
2. Deficiencia de proteína C.
3. Deficiencia de proteína S.
4. Presencia de anticoagulante lúpico.
5. Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden).

MIR 02 (7360): El factor V Leiden está relacionado con:

1. Diatesis hemorrágica congénita.
2. Diatesis hemorrágica adquirida.
3. El déficit de Antitrombina III.
4. Estado de trombofilia primaria.
5. Estado protrombótico adquirido.

MIR 03 (7619): Señale, entre las siguientes, cuál es la consecuencia clínica principal que origina la alteración genética conocida como Protrombina 20210:

1. Tendencia frecuente a hemorragias cutáneas mucosas.
2. Agregación plaquetaria y trombopenia.
3. Resistencia a las heparinas convencionales pero no a las de bajo peso molecular.
4. Resistencia al tratamiento con dicumarínicos (acenocumarol).
5. Tendencia a desarrollo de patología trombótica venosa (trombofilia).

1.2. Adquiridas

1. Insuficiencia cardíaca congestiva.
2. Tumor metastásico.
3. Traumatismo extenso o cirugía mayor.
4. Trastornos mieloproliferativos: policitemia vera.
5. Tratamientos: anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva...
6. Síndrome antifosfolípido (MIR)
7. Cirugía ortopédica; neurocirugía y cirugía abdominal
8. Otros: embarazo, puerperio, edad avanzada, obesidad, viajes a largas distancias, yesos...

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (VER REUMA)

Es un anticuerpo dirigido contra un complejo protrombina-fosfolípido que impide que el proceso de coagulación *in vitro* se desarrolle normalmente.

a) Etiología

Primario, LES diseminado, infección por el HIV, insuficiencia renal, A.R., síndrome de Takayasu, aplasia medular, PTI, síndrome de Raynaud, hipotiroidismo, Addison, fiebre reumática, fenotiazinas, individuos sanos...

b) Clínica

- Ausencia de hemorragias, para lo cual no se ha encontrado explicación (MIR).
- Son frecuentes las trombosis (4MIR), tanto venosas como arteriales, los abortos de repetición (3MIR) y la trombocitopenia (MIR), por lo que se consideran factores predisponentes de trombosis.



c) Analítica

- Prolongación de TTPa y TP.
- Falta de corrección de la prolongación de los tiempos con plasma normal y, por el contrario, corrección con la adición de fosfolípidos plaquetarios.

d) Tratamiento

- Anticoagulación prolongada.
- Profilaxis antitrombótica en situaciones de riesgo: cirugía, embarazo.
- Si hay recurrencias asociar salicilatos a dosis bajas.

MIR 09 (9170): En una paciente con antecedentes de trombosis arteriales y venosas con abortos de repetición y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado, ¿cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Déficit de Proteína C.
2. Déficit de Proteína S.
3. Síndrome antifosfolípido.
4. Mutación del factor V Leiden.
5. Hiperhomocisteinemia.

2. Déficit de antitrombina III

Antitrombina III $\xrightarrow{-}$ IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa
Herencia autosómico-dominante.

A. CLÍNICA

- El estado homocigoto es incompatible con la vida.
- Las trombosis son sobre todo venosas, siendo frecuente las localizaciones atípicas.
- Inicio en la 2ª-3ª décadas de la vida; pueden ser desencadenados por embarazo, cirugía, traumatismos o infecciones

B. TRATAMIENTO

- Episodios trombóticos agudos: heparina, junto con concentrados de AT-III de origen humano y anticoagulación de por vida.
- Asintomáticos: anticoagulación profiláctica (concentrados de AT-III) ante intervenciones que aumente el riesgo de trombosis. Pueden ser igualmente útiles los dicumarínicos.

3. Déficit de proteína "C" y proteína "S"

Herencia autosómico-dominantes.

A. CLÍNICA

- Trombosis venosas y embolias pulmonares recurrentes (MIR). Existen asintomáticos.
- Algunos pacientes tienen CID neonatal fulminante.

B. TRATAMIENTO

- Si trombosis o embolia agudas: heparina y anticoagulación de por vida.
- Los pacientes homocigotos pueden precisar administraciones periódicas de plasma (de forma profiláctica) para evitar la trombosis y la CID.



ATENCIÓN

Problemas de usar cumarínicos en estos pacientes:

1. Reducción del nivel de factores procoagulantes (II, VII, IX, X) pero también de las proteínas C y S (también son Vit K dependientes)
2. Necrosis cutánea inducida por cumarina en pacientes con déficit de proteína C (MIR).

MIR 04 (7879): En relación con las alteraciones genéticas asociadas al desarrollo de patología trombotica, es decir los denominados estados de hipercoagulabilidad o trombofilias, señale la afirmación FALSA:

1. La deficiencia de la Antitrombina III es el estado de trombofilia más frecuente de la población occidental.
2. La deficiencia de Proteína C y la deficiencia de Proteína S pueden ir asociadas en ocasiones.
3. La ingesta de contraceptivos orales incrementa en muchas de estas situaciones el riesgo tromboembólico.
4. El polimorfismo responsable del cambio Arg/Glu 506 en el factor V se conoce como Factor V Leiden.
5. El factor V Leiden origina un estado de Resistencia a la Proteína C activada.

MIR 01 (7098): Un sujeto de 40 años desarrolla una trombosis mesentérica sin ningún antecedente previo. De las siguientes investigaciones, ¿cuál NO le parece pertinente?:

1. Antitrombina III.
2. Proteínas C y S.
3. Anomalia de Protombina.
4. Homocisteína.
5. Inhibidor del plasminógeno.

4. Terapéutica antitrombótica

4.1. Clasificación

- 1) Inhibición del funcionalismo plaquetario (medicación antiplaquetaria o antiagregante).
- 2) Inhibición del proceso de la coagulación plasmática (heparinas, cumarínicos y otros).
- 3) Aceleración de la lisis del trombo ya formado (medicación trombolítica).

4.2. Medicación antiplaquetaria o antiagregante

A. INHIBIDORES DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

>ACIDO ACETILSALICILICO

- Acetila de forma irreversible la cicloxigenasa plaquetaria.
- Una sola dosis inhibe el funcionalismo de las plaquetas durante aproximadamente 4-6 días.

>SULFINPIRAZONA

Actúa inhibiendo la vía del TXA2 (a nivel de la cicloxigenasa plaquetaria). A diferencia del AAS, esta inhibición es competitiva y reversible.

B. ACTUACION SOBRE MEMBRANA

>TICLOPIDINA

- El efecto sobre el funcionalismo plaquetario es mayor que el de los restantes antiagregantes.
- Actúa sobre la membrana plaquetaria.

>CLOPIDOGREL

>ABCIXIMAB: antagonista del complejo IIb-IIIa.

C. ELEVADORES DEL AMPc

>DIPIRIDAMOL

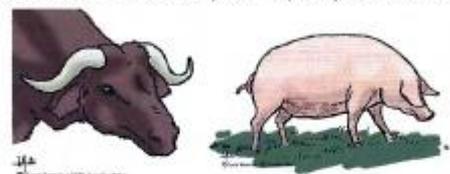
- Incrementa los valores intraplaquetarios de AMPc.
- No se ha demostrado su beneficio empleado de forma aislada pero se intuye que la asociación con otros fármacos que actúan por mecanismos distintos puede ser eficaz.

>Prostaciclina y análogos (iloprost, ciprosteno)

4.3. Heparinas y cumarínicos

A. HEPARINAS NO FRACCIONADAS (HNF)

Producto orgánico de origen animal (obtenido de la mucosa intestinal de vaca o de cerdo y del tejido pulmonar de buey).



Origen de la heparina: tejido pulmonar del buey y cerdo

a) Acciones

Anticoagulante, inhibe la hipersensibilidad retardada, lipolítica, aumenta la permeabilidad de la pared vascular...

b) Mecanismo de acción

El efecto anticoagulante de las HNF se ejerce potenciando la actividad de la AT-III formando complejo reversible (MIR) con ella, lo que aumenta la velocidad de neutralización de la trombina y del factor Xa.

c) Formas de presentación

Se presentan en el comercio en forma de:

- ~ Sales sódicas, para uso intravenoso.
- ~ Sales cálcicas, para uso subcutáneo cada 12 h.



ATENCIÓN

El modo seguro de conseguir una actividad óptima y constante de heparina es la administración intravenosa de forma continua (MIR)

- Posteriormente se ajustará la dosis mediante el TTPa (3MIR) que se mantendrá alrededor del doble del valor control.

d) Indicaciones de uso: Terapéuticas

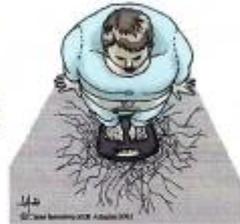
- TVP
- TEP
- Angina inestable (alternativa a AAS)

B. HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Obtenidas a partir de heparina estándar o HNF. Presentan una gran afinidad por el factor Xa (MIR) y mucho menor por la trombina.

a) Características de las HBPM

- Alta actividad anti-Xa (baja actividad antitrombínica, y poca interacción con las plaquetas).
- Amplia biodisponibilidad por vía subcutánea (2MIR). Puede utilizarse intravenosa si se requiere mayor rapidez
- Vida media más prolongada que la de la heparina estándar y su eliminación es renal (MIR).
- Respuesta a la dosis más previsible
- Escasa actividad lipolítica
- No requieren controles analíticos a dosis terapéuticas (2MIR). Excepciones: I.R. grave, obesidad importante y gestación.



Obesidad

b) Indicaciones de uso

➢ Profiláctica:

- Tromboembolia de origen venoso: administración subcutánea entre 2 y 12 horas antes de la intervención, siguiendo luego con una dosis diaria. Mayor reducción de TEP que las HNF.

➢ Terapéutica:

- Inicio de las TVP y TEP: efecto y complicaciones similares a las HNF (MIR).
- Efecto superior a las HNF en angina inestable.



HBPM: amplia biodisponibilidad vía subcutánea

♣ Efectos secundarios de las heparinas

- El principal efecto 2º es la hemorragia (MIR)
- La principal complicación no hemorrágica (5%) es la trombocitopenia (3MIR) producida entre los 5 y 10 días del inicio de tratamiento. Es más frecuente en varones, y en estados postquirúrgicos. Es menos frecuente con la HBPM que con la HNF (MIR). Ha de substituirse la heparina por otros anticoagulantes (MIR).

A diferencia de la trombopenia provocada por otros fármacos, la inducida por heparina:

- ~ No suele ser grave (raro <20.000)
- ~ No se acompaña de hemorragia, sino de trombosis.

- Puede provocar osteoporosis (remite al cesar su uso). Es menos frecuente con la HBPM.
- Elevación de ASAT y ALAT (sin lesión hepática) que remite al suspender la medicación.
- Reacciones de hipersensibilidad, shock o necrosis cutáneas en la zona de administración, alopecia.
- La heparina puede ocasionar hipoadosteronismo.



ATENCIÓN

El control farmacológico que tenemos sobre la heparina es mayor que el que tenemos sobre los ACOs, con lo cual la posibilidad de revertir una hemorragia es mayor si el paciente se encuentra a tratamiento heparínico (MIR).

♣ Antídoto

- Sulfato de protamina (3MIR); vía intravenosa.



ATENCIÓN

La dosis es aproximadamente igual a la última de heparina administrada y el efecto es inmediato

C. CUMARINICOS o ANTICOAGULANTES ORALES

Son derivados de la cumarina (4-hidroxicumarina)

a) Mecanismo de acción

- Impiden que la vitamina K intervenga en el hígado dando lugar a la formación de los factores II, VII, IX y X y de las proteínas C y S (MIR).
- El efecto tarda en manifestarse de 24 a 72 h, por lo que no son útiles cuando se requiere un efecto anticoagulante inmediato (MIR).
- Atravesan la barrera pudiendo ocasionar una embriopatía con malformaciones óseas y calcificación irregular. Por ello están contraindicados en el embarazo (MIR) (podrían administrarse en el 2º trimestre).

b) Interacción medicamentosa.

- Los fármacos que deben tenerse en cuenta son sobre todo el AAS y la indometacina, por su efecto antiplaquetario, y los derivados de la pirazolona y el dextrano 70, que interactúan por diversos mecanismos. Otros: reserpina (MIR)
- Disminuyen la potencia (acortan el TP) (MIR)

Barbitúricos (MIR)

Rifampicina (MIR)

Meprobamato, Griseofulvina, Clordiazepóxido

Colestiramina, Colestipol

Alcohol, Estrógenos y Anticonceptivos orales (MIR)...

Resumen de Tabla 14.93 Farreras 13ª Edición, pág 1802

Fármacos que disminuyen los efectos de los anticoagulantes orales ABCDEFG

A	Anticonceptivos orales
B	Barbitúricos
C	Colestiramina
D	Difenilhidantoina
E	Estrógenos
F	Rifampicina
G	Griseofulvina, Glutetimida

- Aumentan la potencia (prolongan el TP) (MIR)

Fenilbutazona (MIR), sulfipirazona

Tiroxina, clofibrato, andrógenos, disulfiram, alopurinol, cloramfenicol, eritromicina, isoniazido,

Cimetidina, probenecid, Quinina, salicatos, antibióticos de amplio espectro, mercaptopurina, ticlodipina, AAS (MIR), indometacina, adenosina, dextrano 70,

Fibrinolíticos: trombolíticos, adrenalina, noradrenalina, ácido nicotínico, procaína, esteroides, biguanidas, sulfonilureas, ...

c) Antídotos.

- **Transfusión de plasma fresco** o los concentrados de factores dependientes de la vitamina K, de efectos rápidos y pasajeros.
- **Vitamina K**, administrada por vía intravenosa es efectiva a las 3-4 h, y las hemorragias se inhiben entre 6-8 h. Los valores normales de la coagulación no se alcanzan hasta pasadas 18-36 h.

d) Control del Tratamiento

- La prueba de laboratorio más generalizada es el tiempo de Quick (MIR).
- **Razón normalizada internacional**: entre 2 y 3^{ra} (6MIR)

$$\text{INR} = \text{INR (P/C)}$$

P: tiempo de Quick del paciente;
C: tiempo de Quick del plasma control

*Si el paciente presenta válvulas cardíacas metálicas, se prefiere mantenerlo entre 2,5 y 3,5

e) Efectos secundarios

- El más frecuente lo constituyen las **hemorragias** (MIR).
- **Contraindicados en el embarazo** (MIR)
- **Complicaciones no hemorrágicas**:
 - **NECROSIS CUMARÍNICA**: aparece bruscamente en la 1ª semana de tratamiento, debido a trombosis de vénulas y capilares del tejido subcutáneo. Se ha atribuido a un desplome brusco de la proteína C, especialmente en **enfermos con déficit previo de proteína C y proteína S**, cuyas vidas medias son más cortas que las de los factores de coagulación inhibidos por los cumarínicos.
 - **Infrecuentes**: alopecia, impotencia, reacciones alérgicas, anemia hemolítica ...

D. OTROS ANTICOAGULANTES

- **Fondaparinux**: sintético, dosis diaria única, administración subcutánea, no existe antídoto. Aprobado en el tratamiento del TEP (tromboembolismo pulmonar).
- **Rivaroxaban**: primero de una nueva clase de anticoagulantes, los inhibidores directos del factor Xa en monodosis diaria por vía oral. No son necesarios controles analíticos de la coagulación sanguínea. Además, no presenta interacciones con otros fármacos. Indicados en F.A. no valvular y prevención del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica.
- **Dabigatrán etexilato**: inhibidor directo de la trombina (IIa), administración oral en dosis única*, sin necesidad de ajuste de dosis, efectos rápidos y predecibles no necesitándose la monitorización rutinaria. Tampoco presenta interacciones importantes con otros fármacos ni alimentos. Indicado como prevención en artroplastia de rodilla y cadera; y en la actualidad para pacientes con F.A. no valvular y en el tratamiento de complicaciones tromboembólicas en síndromes coronarios agudos. No existe antídoto.



Tratamiento oral

- **Apixaban**: inhibidores directos del factor Xa. También aprobado ya para F.A. no valvular

4.4. Medicamentos trombolíticos

- ESTREPTOCINASA
- UROKINASA
- ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO
- PROUROKINASA
- COMPLEJO ANISOILPLASMINOGENO-ACILESTREPTOCINASA

	HEPARINA	ACO
Acción	Activa a la Antitrombina III: Inhibe IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa (MIR)	Antagonista de la Vitamina K (MIR): ↓ II, VII, IX, X, ↓ Prot. C, Prot. S
Vías	I.V. o subcutánea	v.o.
Efecto máximo	Rápido (MIR)	48-72 horas (MIR)
Profilaxis	Heparina de BPM cada 12h ó 24 horas	
Tratamiento	HNF o HBPM	
Mantenimiento		3-6 meses. Comenzar 5-7 días antes de suspender la heparina
Control	TTPa: alargado 1,5-2 veces (MIR)	TP: 20-30%. INR: 2-3 (2MIR)
Antídoto	Sulfato de Protamina	Vit. K ó plasma
Efectos secundarios	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias (MIR) • Trombopenia (MIR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias (MIR) • Hipersensibilidad • Embriopatías (1º Trim.) (MIR) • Necrosis cutánea

MIR 99 FAMILIA (6067): Un paciente con **prótesis valvular cardíaca metálica**, que recibe habitualmente tratamiento **anticoagulante oral**, necesita ser sometido a cirugía programada por un problema abdominal. Ante el **riesgo de sangrado durante la intervención, es necesario:**

1. Disminuir la dosis de anticoagulante oral desde un día antes de la operación.
2. Suspender el anticoagulante oral seis horas antes de la operación.
3. Poner transfusión de plasma fresco inmediatamente antes de operar.
4. Realizar la intervención quirúrgica con sumo cuidado, exclusivamente.
5. **Realizar la intervención previa sustitución del anticoagulante oral por heparina.**

MIR 00 FAMILIA (6510): El **objetivo terapéutico** a alcanzar en un paciente en el que se inicia tratamiento con **acenocumarol** por haber presentado un segundo episodio de embolismo pulmonar es prolongar el tiempo de protrombina hasta **alcanzar un INR** (International Normalized Ratio) **entre:**

1. 1-2
2. 1,5-2
3. **2-3**
4. 3-4
5. 4-5

MIR 00 (6829): En relación con las **heparinas de bajo peso molecular**, señale cuál de los siguientes **enunciados** es el **verdadero:**

1. Sólo se pueden administrar por vía intravenosa o intramuscular.
2. No originan agregación plaquetaria y trombopenia.
3. Han sustituido absolutamente a las heparinas cálcica y sódica convencionales.
4. **Su principal ventaja es la facilidad de su uso, pues no precisan controles de laboratorio.**
5. Aunque tienen muchas ventajas, originan más hemorragias que la heparina convencional, al no actuar selectivamente sobre el factor X de la coagulación.

MIR 01 (7097): Paciente de 63 años que está en tratamiento con heparina i.v. y desarrolla un cuadro compatible con apendicitis que requiere intervención en las próximas 24 horas. ¿Qué actitud plantearía?:

1. Suspender la heparina y operar pasadas ≥ 6 horas.
2. Administrar sulfato de Protamina.
3. Administrar complejo Protrombínico.
4. Pasar a heparina de bajo Pm.
5. Administrar plasma fresco congelado.

MIR 01(7099): Señale la respuesta **FALSA** sobre las heparinas de bajo peso molecular:

1. Algunas son compuestos obtenidos a partir de la heparina no fraccionada.
2. Todas se eliminan por el riñón.
3. Su biodisponibilidad es superior a la de la heparina no fraccionada.
4. Es preciso monitorizar sus efectos en la mayoría de los pacientes.
5. Producen trombocitopenia con menor frecuencia que la heparina no fraccionada.

MIR 05 (8139): Una mujer de 68 años con antecedentes de ACVA isquémico derecho, cardiopatía isquémica (angina crónica estable), hipertensión arterial bien controlada y diabetes mellitus tipo 2, consulta por un episodio de AIT (ataque isquémico transitorio). En la tomografía axial computarizada no se observan cambios en la imagen cerebral previa y en el electrocardiograma se confirma la existencia de una fibrilación auricular, con respuesta ventricular normal, cuya reversión a ritmo sinusal, tanto eléctrica como farmacológica, había fracasado previamente. En la ecografía se observa la existencia de una aurícula izquierda aumentada de tamaño. Los días antes del último episodio seguida tratamiento con aspirina (150 mg diarios). ¿Cuál sería su consejo terapéutico?:

1. Iniciaría tratamiento con acenocumarol como terapia inicial o tras el empleo de heparina de bajo peso molecular.
2. Sustituiría la aspirina por clopidogrel.
3. Añadiría clopidogrel a la aspirina.
4. Duplicaría la dosis de aspirina.
5. Antes de retirar la aspirina intentaría una nueva reversión farmacológica.

MIR 06 (8396): Paciente de 70 años, operado de cirugía ortopédica, sin antecedentes patológicos de interés habiendo tomado las medidas profilácticas adecuadas, y con una analítica previa. A los 7 días se le detecta una trombopenia de $40.000/mm^3$. ¿Cuál será la causa más probable?:

1. Púrpura trombopénica idiopática.
2. Aplasia medular.
3. Trombocitopenia inducida por heparina.
4. Mielodisplasia.
5. Hepatopatía.

MIR 07 (8655): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) es **FALSA**?:

1. En pacientes con TVP confirmada objetivamente, recomendamos tratamiento agudo con heparina de bajo peso subcutánea o heparina no fraccionada.
2. Para pacientes con elevada sospecha clínica de trombosis, se recomienda tratamiento anticoagulante mientras se espera el resultado de las pruebas diagnósticas.
3. El tratamiento con heparina se dice debe controlarse realizando TPT (tiempo parcial de tromboplastina).
4. Se recomienda iniciar la administración de anticoagulantes orales junto con heparina en el primer día del tratamiento, e interrumpir la administración de heparina cuando el INR sea estable y superior a 2.
5. En los pacientes tratados con heparina de bajo peso es necesario hacer mediciones sistemáticas de la actividad antiXa con el fin de ajustar la dosis.

MIR 07 (8656): Hombre de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril que consulta por presentar de forma brusca disartria y hemiparesia derecha que desaparece en doce horas. Eco-Doppler de troncos supraaórticos: ateromatosis carotídea bilateral con estenosis del 55% en la carótida izquierda, y del 30% en la derecha. Electrocardiograma: fibrilación auricular con respuesta ventricular a 90 lpm. TAC craneal: normal. Para la prevención de nuevos episodios su tratamiento inicial sería:

1. Acenocumarol, ajustándolo a la dosis que consiga un INR de 2,5.
2. Ácido acetil salicílico: 300 mg al día.
3. Clopidogrel: 75 mg al día.
4. Angioplastia transluminal percutánea carotídea izquierda.
5. Enderectomía carotídea izquierda.

MIR 08 (8916): En la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con trombofilia. Es **FALSO** que:

1. Suele manifestarse a edades más precoces.
2. Suele ser causa de enfermedad tromboembólica recidivante.
3. Debe sospecharse en caso de antecedentes familiares positivos.
4. Es indicación de heparina no fraccionada.
5. Puede requerir tratamientos más prolongados.

MIR 09 (9171): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a los fármacos anticoagulantes es cierta?:

1. Los cumarínicos tienen pocas interacciones farmacológicas.
2. El tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina consiste en la disminución de la dosis de heparina.
3. Los cumarínicos son seguros durante todo el embarazo.
4. El test más utilizado para el control de la heparina no fraccionada es el TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada).
5. El fondaparinux es un nuevo anticoagulante de administración oral.

MIR 10 (9380): Mujer de 25 años gestante de 9 semanas. Acude a Urgencias por presentar tumefacción de la pantorrilla izquierda de dos días de evolución. Eco-doppler venoso de miembros inferiores: ocupación de la vena poplítea femoral superficial femoral profunda del miembro inferior izquierdo por material ecogénico con mala compresibilidad de dichos vasos. ¿Cuál sería el tratamiento más adecuado?:

1. Heparina de bajo peso molecular solapada con dicumarínicos al menos los 5 primeros días, hasta obtener INR entre 2 y 3. Después, dicumarínicos solos.
2. Sólo heparina de bajo peso molecular mientras dure el embarazo, pasando a dicumarínicos tras el parto si es preciso prolongar el tratamiento.
3. Sólo dicumarínicos desde el principio.
4. Fibrinólisis con activador tisular del plasminógeno (tPA).
5. Los anticoagulantes están contraindicados en el embarazo. Sólo medias de compresión fuerte.

MIR 11 (9629): De todas las siguientes, ¿cuál es la complicación que puede observarse en los enfermos que reciben heparina?

1. Insuficiencia renal aguda.
2. Anemia hemolítica autoinmune.
3. Trombosis venas suprahepáticas.
4. Síndrome leucoeritroblástico.
5. Plaquetopenia

MIR 11 (9630): Mujer de 25 años de edad que acude a consulta porque desea quedar embarazada y quiere saber qué tratamiento debe realizar durante el eventual embarazo, ya que es portadora del Factor V Leiden en heterocigosis. Nunca ha tenido ningún fenómeno trombótico. Se realizó la determinación del mencionado factor como estudio familiar tras un episodio de embolia del pulmón en un hermano. ¿Qué tratamiento se debe aconsejar?

1. Dado que la gestación es un estado protrombótico, existiría alto riesgo de tromboembolia venosa por lo que se debe desaconsejar el embarazo.
2. Se debe realizar tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas en el puerperio inmediato siendo opcional realizar igual tratamiento durante el embarazo.
3. El Factor V Leiden en heterocigosis es una trombofilia de bajo riesgo y no hay necesidad de ningún tratamiento en el embarazo y puerperio.
4. Se debe aconsejar aspirina a bajas dosis durante todo el embarazo y puerperio.
5. Debe realizar tratamiento con fármacos anti vitamina K (Acenocumarol) durante el embarazo.

MIR 12 (9901): Un paciente de 56 años de edad va a ser intervenido por un cáncer de esófago en las próximas cuatro semanas. Entre sus antecedentes personales destaca una cardiopatía isquémica que precisó de la implantación, 11 meses antes, de 4 endoprótesis coronarias ("stents") recubiertas con fármacos. Por ese motivo se encuentra en tratamiento con doble antiagregación plaquetaria con 100 mg de ácido acetilsalicílico y 75 mg de clopidogrel al día. ¿Qué decisión se debería tomar sobre la antiagregación preoperatoria del paciente?

1. Suspender ambos antiagregantes plaquetarios 7 días antes de la operación, por el riesgo de hemorragia durante la intervención
2. Sustituir la doble antiagregación 7 días antes de la intervención por heparina de bajo peso molecular, a una dosis de 0,5 mg por Kg de peso cada 12 horas, administrando la última dosis 12 horas antes de la intervención quirúrgica.
3. Suspender el clopidogrel 7 días antes de la operación y mantener el ácido acetil salicílico hasta el día de la intervención, para prevenir la obstrucción de los "stents" coronarios sin aumentar en exceso el riesgo de hemorragia intraoperatoria.
4. Mantener los dos antiagregantes plaquetarios 7 días antes de la intervención, dado que existe un riesgo muy elevado de obstrucción de los "stents" coronarios.
5. Suspender el ácido acetil salicílico. mantener el clopidogrel hasta la intervención y complementar con heparina de bajo peso molecular hasta 12 horas antes de la misma.

Hay estudios que avalan la suspensión de la doble antiagregación cuando hayan pasado 6 meses en caso de necesidad (cirugía, sangrado...) aunque se recomienda mantener un año. En caso de necesitar suprimir uno de ellos, se suele suspender el clopidogrel y mantener el AAS.

La opción 2 también podría ser válida porque se hace en muchos centros hospitalarios, dependiendo de los protocolos (tienen que ponerse de acuerdo los cirujanos, anestesiólogos, cardiólogos... porque no hay consenso)...pero lo mas correcto hoy en día es la opción 3.



RESUMEN DE TRASTORNOS PRETROMBÓTICOS

- Pueden ser primarios (hereditarios) o adquiridos. Los trastornos hereditarios son responsables del 10% de las tromboembolias recurrentes. Son generalmente autosómico-dominante (excepto la homocistinuria, A.R.).
- Los más importantes son: **Factor de Leiden** (el más frecuente), **la protrombina 20210** (un estudio español lo ha identificado como el factor genético de riesgo trombótico más frecuente), **déficit de antitrombina III**, **déficit de proteínas C y S**, **mutación del gen de la protrombina**, **elevación de la homocisteína en plasma con homocistinuria asociada...**

A. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO PRIMARIOS

- Ha de hacerse una búsqueda sistemática ante:
 - **Historia familiar** de trombosis
 - Aparición de trombosis **recurrentes sin factores desencadenantes aparentes**
 - Trombosis en **regiones anatómicas poco habituales**
 - Trombosis con inicio en la **adolescencia**
 - Hº de **abortos de repetición**
 - Trombosis **neonatal inexplicada**
 - **Resistencia a la terapéutica convencional**
- El **factor de Leiden** (la **arginina de la posición 506 del factor V está sustituida por la glutamina**) puede explicar el 25% de todos los pacientes que experimentan episodios repetidos de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar. Se considera la **causa más frecuente de hipercoagulabilidad en la población occidental**.
- La **homocisteína** representa un factor de riesgo independiente para las enfermedades coronaria, cerebrovascular y arterial periférica, así como para la trombosis venosa profunda.

B. DEFICIT DE ANTITROMBINA III

- Autosómico-dominante. Los homocigotos son incompatibles con la vida.
- Las trombosis son sobre todo **venosas**, en localizaciones atípicas
- Los episodios trombóticos agudos se tratan con **Heparina (+concentrados de AT-III)** y **anticoagulación de por vida**
- En asintomáticos: **anticoagulación profiláctica** ante intervenciones que aumenten el riesgo de trombosis.

C. DEFICIT DE PROTEÍNAS C y S

- Son autosómico-dominante.
- Cursan con trombosis venosas y **embolias pulmonares** recurrentes. También pueden estar asintomáticos.
- Si hay trombosis o embolias se da **Heparina** y **anticoagulantes orales**. Los pacientes homocigotos con déficit de proteína C pueden precisar plasma para evitar trombosis y CID.
- Al utilizar los **cumarínicos** disminuyen los niveles de proteínas C y S, y puede producirse **necrosis cutánea** en los pacientes con déficit de proteína C.

D. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO ADQUIRIDOS O SECUNDARIOS

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tumores metastásico.
- Traumatismo extenso o cirugía mayor.
- Trastornos mieloproliferativos.
- Policitemia Vera.
- Tratamientos: **anticonceptivos orales**, **terapia hormonal sustitutiva...**
- Cirugía ortopédica; neurocirugía y cirugía abdominal mayor
- Otros: Embarazo, puerperio, edad avanzada, obesidad, viajes a largas distancias, yesos...
- **Síndrome antifosfolípido (MIR)**: anticuerpo dirigido contra un complejo protrombina-fosfolípido que impide que el proceso de coagulación invitro se desarrolle normalmente. Hay ausencia de hemorragias; son **frecuentes las trombosis** (venosas y arteriales); los **abortos de repetición** y la trombocitopenia. Es frecuente que se acompañe de un aumento del TTPa.

E. TERAPÉUTICA ANTITROMBÓTICA

1. MEDICACION ANTIPLAQUETARIA O ANTIAGREGANTE

- **ACIDO ACETILSALICILICO**: acetila de forma irreversible la **Ciclooxigenasa**.
- **SULFINPIRAZONA**: Inhibe la **ciclooxigenasa plaquetaria** de forma reversible.
- **TICLOPIDINA**: tiene mayor efecto sobre el **funcionalismo plaquetario** que el resto de los antiagregantes
- **DIPIRIDAMOL**: incrementa los valores intraplaquetarios de **AMPc** por bloqueo de la **fosfodiesterasa**.

2. HEPARINA Y CUMARINICOS

♦ HEPARINAS

➢ HEPARINAS NO FRACCIONADAS

- Es **anticoagulante**, **lipolítica**, **inhibe la hipersensibilidad retardada**.
- **Ejerce su efecto a través de la Antitrombina III**, activándola para **neutralizar la trombina y el Xa**.
- Suelen presentarse en forma de sales **sódicas** (intravenosas) o **cálcicas** (subcutáneas).
- Suelen emplearse de forma **continua**, de forma intravenosa, en el tratamiento de la TVP y TEP.

➢ HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

- Presentan gran afinidad por el **factor Xa**.
- Características: **amplia biodisponibilidad** vía subcutánea, **vida media más prolongada** que las HNF, **eliminación renal**, **no requieren controles analíticos ni a dosis terapéuticas**.
- **Indicaciones**:
 - PROFILÁCTICAS**: **prevención de tromboembolia venosa**. Se administran vía subcutánea antes de la intervención, manteniendo una dosis diaria postquirúrgica.
 - TERAPÉUTICAS**: TVP y TEP. Suelen administrarse cada 12 horas, vía subcutánea.

- El antídoto es el Sulfato de Protamina.
- Se controla mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (control adecuado si valores normales de TTPa $\times 1,5-2$)
- Sus efectos secundarios son las hemorragias, trombocitopenia (menos frecuentes con HBPM), excepcionalmente trombosis graves, reacciones de hipersensibilidad, shock o necrosis cutáneas, elevación de las transaminasas sin lesión hepática.

♦ CUMARINICOS

- Son derivados de la cumarina. También se denominan antivitaminas K o anticoagulantes orales.
- Impiden la actuación de la Vitamina K.
- Tardan en actuar de 24-72 h. por lo que no son útiles para lograr un efecto inmediato.
- Interaccionan con otros fármacos: AAS, indometacina, derivados de la pirazolona y el dextrano 70.
- Aumentan su potencia: clofibrato, AAS, fenilbutazona, metronidazol, TMP-SMX...
- Disminuyen la potencia: barbitúricos, rifampicina, colestiramina, factores vitamino-K- dependientes, ACO...
- Los antídotos son: transfusión de plasma fresco (si se requiere efecto inmediato), y vitamina K (efectiva a las 3-4 h, y las hemorragias se inhiben entre 6-8 h).
- Se contraíndican en embarazo (1º y 3º Trimestre)
- Para su control se usa el tiempo de Quick y el INR (Razón Normalizada Internacional) entre 2-3.

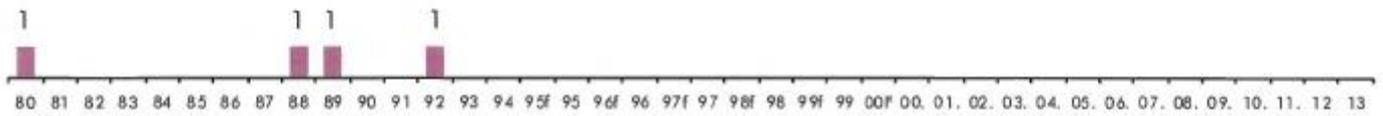
♦ NUEVOS ANTICOAGULANTES

- Dabigatran: inhibidor directo del factor IIa en monodosis diaria por vía oral. No son necesarios controles analíticos de la coagulación sanguínea. Efectos rápidos y predecibles. Además, no presenta interacciones con otros fármacos ni con los alimentos. Indicados en artroplastias; en pacientes con FA no valvular y en complicaciones tromboembólicas en síndromes coronarios agudos.
- Rivaroxaban: inhibidor directo del factor Xa en monodosis diaria por vía oral. No son necesarios controles analíticos de la coagulación sanguínea. Además, no presenta interacciones con otros fármacos. Indicados en prevención del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica.
- Apixabán: inhibidor directo del factor Xa.
- Fondaparinux: sintético, para uso parenteral.

3. MEDICAMENTOS TROMBOLITICOS

- Estreptocinasa.
- Urocinasa.
- Activador tisular del plasminógeno.
- Prourocinasa.
- Complejo anisoilplasminógeno-acilestreptocinasa.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- El grupo sanguíneo ABO es el más importante de cara a las transfusiones.
- Siempre que uno de los antígenos (que dan lugar al grupo sanguíneo) se encuentre en la membrana del eritrocito, en el suero existe el anticuerpo recíproco.

1. Introducción

- Los antígenos presentes en las distintas células de la sangre constituyen los grupos sanguíneos que se agrupan en sistemas.
- Los anticuerpos frente a estos antígenos pueden ser:
 - ⊕ **Naturales, Completos o Aglutinantes** Aloanticuerpos presentes *sin sensibilización previa* (IgM).
 - ⊕ **Inmunes, Incompletos o Sensibilizantes** requieren *sensibilización previa*, (inicialmente IgM y luego cambian a IgG)
- **Regulares:** se detectan de forma constante en los individuos que carecen del Ag correspondiente. Su ausencia es una excepción a la normalidad. Son *Naturales*. Ej: sistema ABO.
- **Irregulares:** su presencia no es constante, pueden ser Naturales o Inmunes

2. Antígenos carbohidratos de los grupos sanguíneos

2.1. Grupo ABO

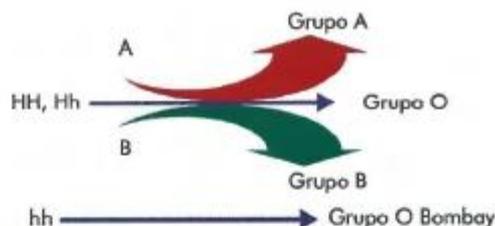
- **El más importante de cara a las transfusiones.**
- Existen 4 alelos principales (A1, A2, B, O) localizados en el cromosoma 9.



RECORDEMOS

Siempre que uno de estos antígenos se encuentre en la membrana del eritrocito, en el suero existe el anticuerpo recíproco

- Los antígenos son glucolípidos o glucoproteínas, cuya especificidad depende de unas transferasas codificadas por distintos genes (H, A1, A2 y B).
- *Sobre la transferasa producto del gen H, actúan las producidas por los genes A1, A2 y B.* (El gen O no produce transferasa), por lo que la sustancia H se encuentra sin modificar en los individuos del grupo O. Este gen H es necesario para la expresión de los otros genes por lo que en el sujeto (hh), no se pueden manifestar los grupos ABO.
- Los anticuerpos del sistema ABO son naturales (pueden ser inmunes ante estímulo).



GENOTI	FENOTI	%	Ag Hematíes	Ac IgM (Plasma)	OTROS
AA	A1	35	A1	Anti B	
AO	A2	10	A2	Anti B	
BO	B	8	B	Anti A	
AB (MIR)	AB	4	A y B		Receptor Universal
OO (MIR)	O	43	O	Anti A y Anti B	Donante Universal (2MIR)
hh	Oh		Sin H	Anti A, Anti B, Anti H	O Bombay

2.2. Sistema Lewis

Sus anticuerpos son en general, irregulares pero naturales IgM. Son la causa más frecuente de incompatibilidad previa a la transfusión.

2.3. Sistema II

2.4. Sistema P

3. Antígenos proteicos de los grupos sanguíneos

3.1. Sistema RH

- **Es el de mayor importancia transfusional después del ABO.** Se han descrito tres pares de alelos (CcDdEe) localizados en el cromosoma 1. Su ausencia cursa con anemia hemolítica.
- Como el D es al antígeno más inmunógeno la sangre se comprueba respecto a este antígeno.
- Los Ac son en general inmunes de la clase IgG.

3.2. Sistema MNSs

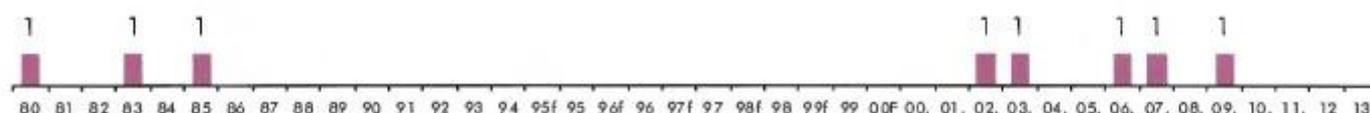
3.3. Otros

- Lutheran.
- Kell
- Duffy
- Kid.

MIR 92 (3188): Si el grupo sanguíneo del padre es A y el de la madre es B, el grupo del hijo:

1. Tiene que ser AB
2. Sólo puede ser A
3. Puede ser A, B o AB
4. Puede ser A, B, AB o O
5. Sólo puede ser B

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- Ante cualquier efecto secundario durante una transfusión, ésta ha de interrumpirse de manera inmediata.
- La reacción hemolítica transfusional inmediata es producida por anticuerpos del receptor contra antígenos de los hematíes transfundidos.
- La reacción febril no hemolítica es la más frecuente, y es producida por anticuerpos del receptor contra antígenos de los leucocitos transfundidos. Suele aparecer al finalizar la transfusión o en las horas posteriores a la misma.
- La reacción hemolítica transfusional retardada aparece en pacientes con déficit de IgA que han desarrollado anticuerpos previamente.
- La aparición de fiebre, exantema en palmas y manos, dolores óseos y alteraciones hepáticas y renales tras una transfusión sanguínea constituye una reacción transfusional injerto contra huésped (2MIR).

1. Preparados

HEMATIES

SANGRE TOTAL	La conservada carece de plaquetas y granulocitos viables. No es una buena fuente de factores de la coagulación	De elección en la corrección de la anemia debida a hemorragia aguda (gastrointestinales.) Cuando el déficit de hematíes es crítico, está indicado la sangre entera específica del tipo sin pruebas cruzadas o los hematíes del grupo 0.
CONCENTRADO DE HEMATIES	Cada unidad ↑ la Hb 1 gr y el Hct 3 puntos	Sustituye perfectamente a la sangre total en todas las situaciones. Especialmente indicado en las anemias crónicas y cuando se desee reducir la sobrecarga circulatoria (MIR)
HEMATIES LAVADOS	Se elimina el plasma	Antecedente de reacciones alérgicas a las proteínas del plasma
HEMATIES DESLEUCOCITADOS		Antecedentes de reacciones febriles causadas por aloanticuerpos antileucocitos
HEMATIES CONGELADOS	Conservación de hematíes de fenotipos raros	

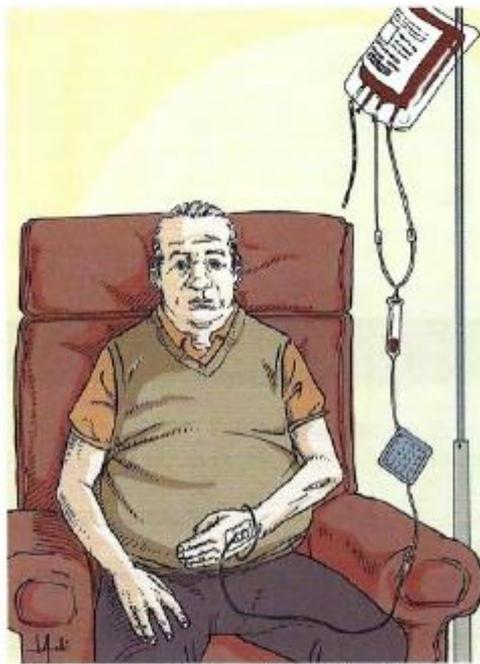
PLAQUETAS

CONCENTRADO	Concentrado /10kg	Hemorragias por trombocitopenia
CONCENTRADO DE DONANTE UNICO		Pacientes aloimmunizados frente Ag plaquetarios

PLASMA

PFC	Contiene una tasa normal de todos los factores de la coagulación. Dosis: 5 ml/kg	Reposición de factores en déficit congénitos o adquiridos No emplearlo como expansor, fuente de albúmina o de globulinas
CRIOPRECIPITADO	Contiene VIII, v W, fibrinógeno y fibronectina	De elección en el vW y cuando se requiere aporte específico de fibrinógeno

La fórmula más conveniente para estimar la cuantía de la sangre (o sustituto de la sangre) que debe emplearse en el tratamiento de un paciente quemado en las primeras 48 horas se basa en el peso corporal y el porcentaje de superficie quemada (MIR)



MIR 02 (7359): Una mujer de 68 años, sin aparentes factores de riesgo cardiovascular, ingresa en la Unidad Coronaria del Hospital por un cuadro agudo de cardiopatía isquémica. En la analítica realizada a su llegada se objetiva una anemia (Hb 8 gr/dl) previamente no conocida. En este caso, la actitud más adecuada con respecto a la anemia es:

1. Actitud expectante, ya que sólo se debe transfundir la anemia sintomática.
2. Transfundir hematíes.
3. Transfundir sangre total.
4. Instaurar tratamiento con eritropoyetina.
5. Administrar hierro intravenoso.

2. Efectos adversos de las transfusiones

Ha de interrumpirse la transfusión de forma inmediata

2.1. Reacción hemolítica transfusional inmediata

A. ETIOPATOGENIA

- Anticuerpos del receptor y antígenos de los hematíes transfundidos lo que provoca lisis de éstos y liberación de los mediadores de la inflamación y de la coagulación (2MIR).

B. CLINICA

- Hemólisis intravascular, shock, CID, hipotensión e insuficiencia renal aguda (MIR)
- Debe suspenderse la transfusion inmediatamente.

2.2. Reacción febril no hemolítica

- Es la reacción transfusional más frecuente.
- La mayor parte de las veces se debe a la existencia de aloanticuerpos del receptor contra antígenos leucocitarios del donante, en pacientes previamente sensibilizados por transfusiones o embarazos.
- Suelen aparecer al final de la transfusión o dentro de las dos primeras horas posteriores a ésta, son autolimitadas.
- Debe suspenderse la transfusión (MIR) y no reanudarla hasta que se haya aclarado la causa.
- Tratamiento: AAS, si escalofríos intensos: meperidina.

2.3. Reacción hemolítica retardada

- Se dan en pacientes con déficit de IgA (MIR) que han desarrollado Anticuerpos anti-IgA tras inmunización previa por transfusiones o embarazo.
- Se produce a los 4-10 días.
- Diagnóstico de certeza: demostrar los Ac anti-IgA.

2.4. Edema agudo de pulmón

- Debido generalmente a desencadenamiento de una insuficiencia cardíaca por sobrecarga.
- En raras veces no es cardiogénico por la existencia de leucoaglutininas que inducen la agregación en el pulmón.
- Tratamiento: detener la transfusión (MIR), corticoides y apoyo respiratorio y excluir el donante.

2.5. Urticaria

- Muy frecuente.
- Tratamiento: antihistamínicos

2.6. Transmisión de enfermedades infecciosas

- Excepcional. Se debe fundamentalmente a bacilos gramnegativos (MIR)

2.7. Efecto inmunodepresor

- Por los linfocitos Ts, que inducen anticuerpos antiidiotipo y descenso de la actividad de las Natural Killer, funcionalismo de los macrófagos y de la reactividad linfoide en cultivos mixtos.

2.8. Enfermedad injerto contra huésped

Complicación muy grave y a menudo mortal, más frecuente en pacientes inmunodeprimidos donde los linfocitos del donante agraden a tejidos del receptor (principalmente piel, hígado y tubo digestivo) (MIR).

Puede prevenirse mediante irradiación de los componentes celulares antes de la transfusión.

2.9. Otros

- Reacciones anafilácticas

MIR 03 (7753): En relación al déficit aislado de inmunoglobulina A, señale la respuesta correcta:

1. Debe ser tratada con inmunoglobulinas durante los episodios de infección respiratoria.
2. Favorece la aparición de púrpura de Schonlein-Henoch.
3. Puede provocar reacciones postransfusionales.
4. Disminuye la incidencia de enfermedades autoinmunes.
5. Es la inmunodeficiencia primaria más infrecuente

MIR 06 (8397): Un paciente de grupo sanguíneo O Rh positivo es transfundido por error sangre de grupo A Rh negativo. La complicación producida por esta transfusión es:

1. Reacción hemolítica severa por la interacción de los anticuerpos anti-A del paciente y los hematíes A de la sangre transfundida.
2. Reacción hemolítica severa por la disparidad de grupos Rh.
3. Sensibilización del receptor y posible hemólisis en futuras transfusiones.
4. No se produce hemólisis si se administra gammaglobulina anti-D tras la transfusión.
5. No se produce hemólisis si se premedica en corticoides.

MIR 07 (8657): Paciente de 36 años que, debido a una hematemesis masiva por un úlcus recibe una transfusión con 2U de concentrado de hematíes. A las 5-10 m. de iniciarse la transfusión comienza con fiebre, escalofríos, hipotensión, dolor en región lumbar y oliguria. ¿Cuál sería el diagnóstico más probable?:

1. Contaminación bacteriana de la sangre.
2. Sepsis secundaria al úlcus.
3. Reacción febril secundaria a la transfusión.
4. Reacción febril por el plasma que contamina los hematíes.
5. Reacción transfusional hemolítica.

MIR 09 (9166): Un paciente de 75 años de edad afecto de Leucemia Linfática Crónica en tratamiento con Fludarabina vía oral, ingresa por cuadro de rectorragia presentando anemia de 75 gr/dl con reticulocitosis, Coombs directo negativo, bilirrubina indirecta, LDH y Haptoglobina normales. Se transfunde 2 concentrados de hematíes. A las 72 horas del ingreso presenta cuadro febril con exantema maculopapular en palmas y plantas y elevación de fosfatasa alcalina y GGT. El cuadro es compatible con:

1. Reacción injerto contra huésped transfusional.
2. Infección por Virus Hepatitis C.
3. Infección por Virus Hepatitis B.
4. Síndrome de Richter.
5. Transformación a Leucemia Prolifocítica.

MIR 10 (9376): ¿En cuál de las siguientes circunstancias está indicada la transfusión de unidades de plaquetas en un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)?

1. 11.000 plaquetas/mm³, melenas. Hb 10 g/dL. VCM 85 fl. TA 85/60 mmHg. FC 115 lpm.
2. 7.000 plaquetas/mm³, púrpura en extremidades inferiores. Hb 13 g/dl. FC 90 lpm. TA 150/85 mmHg.
3. plaquetas/mm³. Hb 12 g/dl. VCM 85 fl. TA 120/60 mmHg. FC 80 lpm.
4. 80.000 plaquetas/mm³. Hb 8.5 g/dl. VCM 71 fl. FC 85 lpm. TA 110/60 mmHg.
5. 50.000 plaquetas/mm³. Epistaxis. Hb 13 g/dl. TA 130/60 mmHg. FC 70 lpm.



REPASO RELACIONAL



Es imposible memorizar sin esfuerzo por parte del opositor

1. Fisiología

Desplazan la curva de la Hemoglobina hacia la ...	
IZQUIERDA	DERECHA
Descenso de temperatura	Aumento de temperatura
Descenso de H ⁺ (↑ pH)	Aumento H ⁺ (↓ pH)
Descenso de 2-3-DPG	Aumento de 2-3-DPG
Descenso de CO ₂	Aumento de CO ₂

El parámetro ...	sirve para...
Ferritina	Mejor parámetro para medir el estado de los depósitos de hierro. Intercambio metabólico constante con torrente circulatorio
Hemosiderina	Medir el almacenamiento de hierro. Mayor contenido que la ferritina. Intercambio metabólico difícil
TIBC	Medir la capacidad del plasma para transportar hierro. Viene a equivaler a la transferrina. Siempre es inversa a la ferritina.
Índice de saturación (IS)	IS: Sideremia/Transferrina

La coagulación consta de las vías ...	
... INTRÍNSECA	... EXTRÍNSECA
Factor XII Factor XI Factor IX Factor VIII KAMP PC FP-3 Ca ²⁺	Factor VII Factor III Ca ²⁺
Se mide por el TTPa	Se mide por el tiempo de protrombina o I.N.R.

Son vitamina K dependientes ...	
Factor X	Factor II Factor VII Factor IX Proteína C Proteína S

Forman parte del sistema de anticoagulación	
Antitrombina III	Inhibe: IIa, IXa, Xa, XIa, XIIIa
Proteína C	Inhibe: Va, VIIIa
Sistema EPI	Inhibe: VIIa

2. Anatomía patológica

Los hematíes denominados ...	Pueden aparecer en ...
Acantocitos	Abetalipoproteinemia Hepatopatías Uremia: equinocitos
Esquistocitos	A. hemolítica angiopática/vascular
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria A. hemolítica autoinmune Déficit de G6PDH
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
Drepanocitos	Drepanocitosis
Dacriocitos	Mielofibrosis Síndromes talasémicos
Dianocitos	Hepatopatías Síndromes talasémicos Hemoglobina C
Pilas de monedas (Rouleaux)	Paraproteinemias (Mieloma M.) Artefactos

Las inclusiones denominadas...	pueden aparecer en ...
Cuerpos de Howell-Jolly (restos nucleares)	Esplenectomía Anemia drepanocítica
Cuerpos de Heinz (globinas precipitadas)	Déficit de G6PDH Hemoglobinas inestables Síndromes talasémicos Postesplenectomía
Punteado basófilo (restos de RNA y proteínas)	Saturnismo Síndromes talasémicos Mielofibrosis A. Megaloblásticas

El aspecto microscópico característico de ...	es ...
Anemia megaloblástica	PMN polisegmentados. Megaloblastosis. Punteado basófilo
Anemia aplásica	Hipoplasia global. Células hematopoyéticas <30% (dato de gravedad)
Síndrome hemolítico	Reticulocitos aumentados. Macrocitosis. Hiperplasia eritroide
Leucemia aguda linfoblástica	Blastos en M.O. >20%
Leucemia linfática crónica	Indistinguible de linfoma no Hodgkin linfocítico de células pequeñas
Leucemia linfocítica del adulto	Linfocitos con núcleo cerebriforme
Enfermedad de Hodgkin	Células R-S, células Hodgkin. Forma esclerosis nodular: células lacunares
Linfomas cutáneos de células T	Microabscesos de Pautrier: PMN en papilas dérmicas
Mieloma múltiple	Plasmocitoma en M.O. Plasmocitosis medular >10%

El aspecto microscópico característico de ...	es ...
Macroglobulinemia de Waldenström	Proliferación linfoplasmocitoide
Amiloidosis	Depósito extracelular de sustancia fibrinoide que con tinción Rojo Congo presenta birrefringencia verde al M.O. de luz polarizada
Vasculitis leucocitoclástica	Necrosis fibrinoide, infiltrado de PMN, hematíes extravasados, leucocitoclastia

LINFOMAS no Hodgkin	
INDOLENTES	AGRESIVOS
~Linfomas Foliculares ~Linfoma linfocítico de células pequeñas ~Linfomas MALT ~Linfomas de Células T: ➢ Micosis Fungoide	~Linfoma de Células del Manto ~Linfoma Difuso de Células Grandes B ~Linfomas de Células T: ➢ Sdme Sezary, ➢ Linfoma Linfoblástico ~Linfomas del SIDA ~Linfomas Burkitt

LINFOMAS no Hodgkin (Working Formulation)		
BAJA	INTERMEDIA	ALTA
- Linfocítico pequeño - Folicular de células pequeñas hendidas - Folicular mixto	- Folicular de células grandes - Difuso de células pequeñas hendidas - Difuso de células grandes - Difuso mixto	- Inmunoblástico B o T - Linfoblástico T - Células pequeñas no hendidas (Burkit y No Burkitt)

3. Etiología

La causa de ...	es ...
Anemia sideroblástica	Alteración de la síntesis del grupo HEM
Saturnismo (anemia sideroblástica)	Intoxicación por plomo
Anemia perniciosa	Disminución de la absorción de B12
Anemia aplásica	Alteración de la célula madre pluripotencial
Eritroblastopenia pura	Alteración del progenitor monopotencial eritroide
Esferocitosis hereditaria	Déficit de espectrina
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Disminución de proteínas de membrana de las 3 series
Anemias hemolíticas por déficit de piruvato quinasa	Alteración de la vía de Embden-Meyerhof
Anemias hemolíticas por déficit de G6PDH	Fallo de producción de NADPH que reduce el glutatión
Drepanocitosis	Sustitución en la posición 6 de la cadena β , del ácido glutámico por valina
Síndrome talasémicos	Pérdida de cadenas de globinas

La causa de ...	es ...
Síndromes mieloproliferativos crónicos	Proliferación anómala de la célula pluripotencial mieloide
Leucemia-linfoma T del adulto	Infección por retrovirus: HTLV-I (<1%)
Leucemia linfática crónica	Proliferación de linfocitos maduros
Linfomas cutáneos de células T	Proliferación neoplásica de células T
Paraproteinemias o Gammopatías monoclonales	Proliferación de un clon de linfocitos B o plasmocitos que sintetizan una inmunoglobulina monoclonal
Hemofilia A	Déficit de factor VIII
Hemofilia B o Enfermedad de Christmas	Déficit de factor IX
Hemofilia C	Déficit de factor XI
Enfermedad de Von Willebrand	Déficit de Factor de VW
<u>Anemia microcítica</u>	Anemia ferropénica
Anemia ferropénica	Sangrado crónico
Anemia sideroblástica adquirida	Idiopática
Macrocitosis sin anemia	Alcoholismo
Déficit de B12	Alteración en la absorción por déficit de F.I. (anemia Perniciosa)
Déficit de ácido fólico	Falta de aporte por desnutrición y alcoholismo
Anemia megaloblástica	Anemia perniciosa
Anemia aplásica adquirida	Idiopática
Aplasia pura adquirida de células rojas	Timoma
Síndrome mielodisplásico	Idiopática
Anemia hemolítica congénita no esferocítica	Déficit de piruvato quinasa
Anemia hemolítica autoinmune	Anemia por autoAc calientes
<i>Leucemia en niños</i>	Leucemia aguda linfoblástica (LLA)
Leucemia aguda linfoblástica (morfológica)	Leucemia aguda linfoblástica L1
Rotura de bazo	Traumatismo
Rotura espontánea de bazo	Paludismo
Muerte por leucemia linfática crónica	Infecciones
Muerte en Síndrome de Sezary	Sepsis
Diátesis plaquetaria hereditaria	Enfermedad de Von Willebrand
Coagulopatía plasmopática hereditaria	Hemofilia A
Muerte en hemofilia A	Hemorragia intracraneal
<u>Coagulopatía adquirida</u>	Hepatopatía crónica
Hipercoagulabilidad hereditaria	Factor V de Leiden

El tipo más frecuente de ...	es ...
Leucemia aguda linfoblástica (inmunológica)	Común
Leucemia aguda mieloblástica	LAM diferenciada o M2
Leucemia crónica	Leucemia linfática crónica
Enfermedad de Hodgkin	Esclerosis nodular
Mieloma	Ig G

Son hemopatías preleucémicas ...
Anemias refractarias adquiridas
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Eritroblastopenia
Anemias aplásicas
Anemia de Fanconi
Policitemia vera
Metaplasia mieloide agnógena

4. Clínica

Es característico de
<i>Síndrome anémico</i>	Astenia física: síntoma más frecuente; Palidez de piel y mucosas: signo más frecuente
Anemia ferropénica	- Alteraciones epiteliales: coiloniquia, caída de pelo, glositis, atrofia gástrica, alteración del endometrio, síndrome de piernas inquietas

Es característico de
<i>Saturnismo</i>	Anemia sideroblástica + Neuropatía periférica + Ribete gingival de Burton + Abdomen agudo
Anemia megaloblástica	- Síndrome megaloblástico: glositis atrófica de Hunter + Pancitopenia.
<i>Anemia perniciosa</i>	Síndrome megaloblástico + Mielosis funicular (neuropatía periférica con disminución de la sensibilidad en piernas). + atrofia gástrica + aquilia H2 resistente
<i>Anemia aplásica</i>	Síndrome anémico + diátesis hemorrágica + infecciones. No presenta adenopatías ni esplenomegalia
<i>Hemólisis extravascular</i>	Ictericia, esplenomegalia, litiasis biliar pigmentaria, sobrecarga de hierro (hemosiderosis). Alteración del desarrollo óseo en niños. Úlceras en piernas. Crisis aplásica, hemolíticas y megaloblásticas
<u>Esferocitosis hereditaria</u>	Anemia + Ictericia + Esplenomegalia

Es característico de
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Hemólisis crónica (aguda por la noche por aumento de CO ₂ , o tras infecciones) con hemoglobinuria (coluria), pancitopenia y ferropenia
Anemia por déficit de Piruvato Quinasa	Hemólisis extravascular crónica
Anemia por déficit de G6PDH	Crisis hemolíticas intravasculares tras exposición a oxidantes: infecciones/fármacos
Drepanocitosis aguda	Oclusiones vasculares (abdominales, óseas...). Infecciones: la más típica osteomielitis por Salmonella
Drepanocitosis crónica	Retraso del crecimiento, destrucciones óseas y articulares, úlceras en piernas y priapismo. Embarazo de alto riesgo. Infartos e insuficiencias en cualquier órgano
Síndromes talasémicos	La asociación con microcitosis marcada
Betatalasemia mayor	Esplenomegalia, alteraciones óseas y hemosiderosis
Betatalasemia menor	Asintomáticos con frecuencia
Leucemia aguda linfoblástica	Síndrome anémico + infecciones + Diátesis hemorrágica + Dolor óseo + Adenopatías, esplenomegalia. Infiltración de SNC y testicular. Hipertrofia gingival
Leucemia aguda linfoblástica T	Varones jóvenes + Masa mediastínica + hipercalcemia + infiltración dérmica +/- metástasis en SNC
Leucemia aguda mieloblástica	Anemia + Infecciones + Diátesis. Infiltración de piel. Úlceras ano-rectales, Cloroma. CID. Síndrome de leucostasis
Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	Lenta evolución. Esplenomegalia Posible intertransformación (sobre todo la P.V.) y evolución a leucemia aguda (L.M.C).
Leucemia mieloide crónica	Síndrome general + Esplenomegalia gigante (no adenopatías) + Molestias en hipocondrio izquierdo
Policitemia rubra vera	Esplenomegalia + Trombosis + Prurito
Metaplasia mieloide	Hepatomegalia, esplenomegalia (+++) y Reacción leucoeritroblástica con dacriocitos. Osteoesclerosis final.

Es característico de
Trombocitosis esencial	Hemorragias y trombosis
Leucemia linfática crónica	Adenopatías + Hipogammaglobulinemia + Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. En formas T: infiltración dérmica
Tricoleucemia	Pancitopenia con esplenomegalia. Vasculitis. Infecciones oportunistas (legionella, micobacterias...). Infrecuentes adenopatías.
Leucemia-linfoma T del adulto	Adenopatías + Esplenomegalia + Infiltrado dérmico y óseo
ENFERMEDAD DE HODGKIN	Adenopatía cervical y/o mediastínicas + diseminación linfática (+/- hematogena) + alteración de la inmunidad celular. Signo de Hoster. Síntomas B
Micosis fungoide	Erupción eritematosa + prurito+ placas infiltradas + tumor ulcerado indoloro
Linfadenopatía angioinmunoblástica	Adenopatías generalizadas + Síntomas + Hepatoesplenomegalia + Hipergammaglobulinemia policlonal, anemia y trombopenia autoinmune
Linfoma no Hodgkin	La mayoría estirpe B. Comienzo multicéntrico. Diseminación hematogena. Hipogammaglobulinemia, anemia y trombopenia autoinmune. Adenopatías mesentéricas frecuentes. Infiltración extraganglionar frecuente: esplenomegalia, gastrointestinal (grados medio y alto) y médula ósea (grado bajo)
Linfoma folicular de células pequeñas hendidas	Las adenopatías indoloras de años de evolución con baja frecuencia de síntomas B y difícil curación.
Linfoma MALT	Consultan en estadios iniciales, con alta supervivencia. Con frecuencia, afectación extraganglionar. El gástrico se relaciona con el <i>H. pylori</i>
Linfoma de células del manto	Presentan adenopatías palpables + síntomas B. Característica la t (11:14) y la coexpresión de Ag de linfocitos B + CD5 Expresión de la proteína del gen CCND/ciclina D1 Supervivencia: 3 años.

Es característico de
Linfoma difuso de células grandes	Muchos de los linfomas indolentes evolucionan a este tipo. Hay una variedad: linfoma mediastínico primario de células B, más frecuente en mujeres jóvenes.
Linfoma Linfoblástico	Afecta mediastino Linfoma de Células T
Mieloma múltiple	Síndrome anémico, dolores óseos, insuficiencia renal, fracturas patológicas, compresión medular, amiloidosis secundaria (e hiperviscosidad más rara)
Macroglobulinemia de Waldenstrom	Adenopatías + Esplenomegalia + Síndrome de hiperviscosidad
CID	Hemorragias masivas cutáneo-mucosas en sábana

La enfermedad / El síndrome de ...	consiste en ...
Anemia de Fanconi	Agenesia ósea (radio, pulgares). Malformaciones cardiacas, renales. Hipocrecimiento. Hiperpigmentación cutánea. Predisposición a leucemias
HPN	Alteración de la célula madre; pancitopenia asociado, alteración del gen PIG-A, alteración de proteínas de membrana al faltar anclaje de fosfatidilinositol; FAG↓, anemia hemolítica con ferropenia, microcitosis asociada, test de HAM +
Anemia de Blackfan-Diamond	Eritroblastopenia pura congénita que responde al tratamiento con corticoides
Síndrome de Evans	Púrpura trombocitopénica idiopática + Anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva
Síndrome de Zieve	Hepatitis aguda alcohólica + Anemia hemolítica
Síndrome de Sezary	Leucemización de una micosis fungoide. Linfocitos con núcleo cerebriforme.
Enfermedad de Werlhoff	Trombocitopenia por Ac (Ig G). Forma aguda: reacción cruzada con antígenos virales, niños 2-6 años, remisiones espontáneas. Forma crónica: mujeres, Ac anti plaquetas; cursa en brotes, raras remisiones
Síndrome de Mickulicz	Infiltración de parótidas en la leucemia linfática crónica

La enfermedad / El síndrome de ...	consiste en ...
Síndrome de Richter	Evolución de leucemia linfática crónica a linfoma difuso de células grandes
Enfermedad de Bernard-Soulier	Disminución de GP Ib-IX. A.R.
Tromboastenia de Glanzman	Disminución de GP IIb-IIIa. A.R.
Linfoma linfocítico de células pequeñas	Presentación linfomatosa de la LLC
Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	Telangiectasias en cara y mucosas + hemorragias nasales y gastrointestinales
Síndrome de Schönlein-Henoch	Rush purpúrico en extremidades inferiores y nalgas simétrico y palpable. Dolor cólico abdominal ± melenas. Artralgias. Nefritis con depósito de Ig A
Enfermedad de Kassabach-Merrit	Hemangiomas cavernosos + coagulopatía por secuestro
Wiskott-Aldrich	Ligado a X. Plaquetas pequeñas + Eccema + infecciones de repetición + Trombopenia
Enfermedad de Frankling	Clínica similar a linfoma no Hodgkin. Anemia hemolítica Coombs +. Muy típico edema del paladar blando por infiltración del anillo de Waldeyer. Producción de cadenas pesadas anómalas sobre todo Ig G
Enfermedad de Seligman	Síndrome de malabsorción. Enfermedad de cadenas pesadas sobre todo Ig A
Enfermedad de Forte	Enfermedad de cadenas pesadas Ig M
Epstein-Flechner	Síndrome de Alport (nefritis + sordera) + Trombocitopenia

No hay que confundir ...	con ...
Mieloma de Bence Jones Representa el 20% de los mielomas. Es el mieloma productor de cadenas ligeras	Proteinuria de Bence Jones Exceso de cadenas ligeras en la orina. Aparece en el 50% de los mielomas.
	Riñón del mieloma: insuficiencia renal crónica secundaria a la proteinuria de Bence Jones

No hay que confundir ...	con ...
Anemia hemolítica por auto Ac calientes	Anemia hemolítica por crioaglutininas
Es la anemia hemolítica autoinmune más frecuente.	Ac: Ig M + Complemento; Ag: Sistema I-i; Hemólisis: intravascular; Etiología: Micoplasma, Mononucleosis.
Ac: IgG + Complemento; Ag: Sistema Rh; Hemólisis: extravascular; Etiología: secundaria a linfomas, LLC, LES, colitis ulcerosa, fármacos... Tratamiento: Corticoides; si no mejora: esplenectomía; si no: inmunosupresores. Transfusión en cuadro agudo	Anemia por hemolisinas o hemoglobinuria paroxística a frigore Ac: Ig G + Complemento (anticuerpos de Donath-Landsteiner); Ag: sistema P; Hemólisis: intravascular; Etiología: sífilis 3ª, infecciones víricas, ...

No hay que confundir ...	con ...
<i>Linfoma Hodgkin</i> Dos picos de presentación. Etiología desconocida: VEB, (linaje B). Células Reed-Sternberg. Inicio unifocal. Contigüidad linfática. Inmunidad celular alterada. Adenopatías supraclaviculares o laterocervicales (+++). Frecuente afectación mediastínica (más en subtipo esclerosis nodular). Frecuentes síntomas generales. Rara afectación extraganglionar. El pronóstico y tratamiento depende del estadiaje Ann Arbor. Supervivencia: 75-90%.	<i>Linfomas no Hodgkin</i> Neoplasia más frecuente entre los 20 y 40 años. Etiología desconocida. Estirpe celular: linfos B. Inicio multicéntrico. Contigüidad hemática. Inmunidad humoral alterada (similar LLC). Adenopatías periféricas. Infrecuentes en mediastino salvo en el L. Linfoblástico. Tubo digestivo: localización extraganglionar más frecuente El pronóstico y tratamiento dependen sobre todo del I.P.I.

No hay que confundir ...	con ...
Enfermedad de Von Willebrand Hemorragias de leves a graves según el grado; raros los hemartros. Adhesión con Ristocetina disminuida. Tiempo de hemorragia (TH) y de tromboplastina parcial activada (TTPa) aumentado. Tiempo de protrombina (TP) normal	<u>Hemofilia A</u> Disminución de factor VIII. Hemartrosis, hematomas musculares, hemorragia intracraneal, hematuria, hemorragia orofaríngea. TTPa aumentado con TP y TH normal
Enfermedad de Christmas (Hemofilia B) Déficit de factor IX. Clínica similar a hemofilia A. TTPa aumentado y TP normal	Hemofilia C Déficit de factor XI. Hemorragias leves.

No hay que confundir ...	con ...
PTI Aguda Ac anti aAg virales que de forma cruzada destruyen las plaquetas. Afecta a niños Plaquetopenia intensa pero autolimitada con remisiones espontáneas frecuentes. Corticoterapia de primera elección. Suele ser suficiente con este tratamiento.	PTI Crónica Ac anti Gp IIb-IIIa o Ib plaquetarias. Afecta a mujeres de mediana edad Plaquetopenia moderada pero persistente en el tiempo con brotes agudos. Tratamiento de elección: corticoides. De segunda intención: esplenectomía. Útil también la gammaglobulina i.v.

No hay que confundir ...	con ...
PTI Plaquetopenia causada por anticuerpos. Rara la esplenomegalia. Hay un cuadro agudo y uno crónico bien diferenciados. Corticoterapia de primera elección.	PTT y SHU (Sdmes. Microangiopáticos) Plaquetopenia producida por consumo debido a la existencia de trombos simultáneos por el organismo. El origen del daño es vascular. Asocia Esquistocitos. Triada clínica: anemia hemolítica microangiopática + trombocitopenia + insuficiencia renal aguda. Tratamiento principal ➤ PTT: plasmaféresis ➤ SHU: diálisis

No hay que confundir ...	con ...
HNF <u>Potencian la AT-III</u> Se utilizan i.v. (tb subcutáneo) Indicaciones: Terapéuticas en TVP y TEP Control con TTPa	HBPM Afinidad por factor Xa Disponibilidad subcutánea Indicaciones: Profilácticas y terapéuticas (efecto similar a las HNF) No requiere controles analíticos ni a dosis terapéuticas
Antídoto de Heparinas Sulfato de protamina (dosis similar a última de heparina administrada. Efecto inmediato)	Antídoto de ACOs Transfusión de plasma fresco o vitamina K

5. Métodos complementarios de diagnóstico

La/s anemia/s microcíticas con ...	es / son ...
<u>Sideremia baja</u>	A. ferropénica A. de los trastornos crónicos
TIBC alta	A. ferropénica
IS bajo	A. ferropénica
Ferritina baja	A. ferropénica

En la analítica de ...	podemos encontrar ...
Anemia de los trastornos crónicos	Sideremia, TIBC, Ferritina ↑ Hierro en médula ósea: alto en macrófagos y bajo en eritroblastos
Anemia sideroblástica	- Sideremia, IS, ferritina ↑ - Transferrina y TIBC ↓
Anemia megaloblástica	Anemia macrocítica, PMN polisegmentados, disminución de las otras 2 series. ↑ LDH, bilirrubina, hierro B12 < 100 pg/ml Ácido fólico < 3 ng
Anemia por déficit de B12	↑ homocisteína y metil-malónico
Anemia por déficit de fólico	↑ homocisteína
<u>Anemia aplásica</u>	Pancitopenia con anemia normocítica. FAG ↑ HAM negativo
<i>Síndrome hemolítico</i>	Bilirrubina indirecta, LDH, urobilinógeno ↑ Macrocitosis. Disminución de la haptoglobina. Hemoglobinuria. Hemosideruria.
Esfereocitosis hereditaria	- ↑ CHCM, Test de autohemólisis ↑ que se corrige con glucosa - Fragilidad osmótica ↑
Hemoglobinuria paroxística nocturna	- Anemia microcítica <u>ferropénica</u> + <u>hemólisis crónica</u> + pancitopenia + trombosis - HAM +, ↓ FAG
Déficit de piruvato quinasa (PK)	- Test de autohemólisis ↑ que se corrige con ATP, no con glucosa - PK intraeritrocitario ↓
<i>Déficit de G6PDH</i>	G6PDH eritrocitaria ↓
Drepanocitosis	- Hematíes falciformes - Cuerpos de Howel-Jolly - Reticulocitos ↑ - Hemoglobina S
Talasemia	- Reticulocitos ∅/↑ en la minor y ↑ en Cooley. Anemia microcítica hipocrómica, dianocitos, eritroblastos, cuerpos de Heinz, punteado eosinofílico
<u>β-talasemia</u>	↑ Hb A2
Leucemia aguda linfoblástica	- Anemia normocítica con reticulocitos bajos. - Trombocitopenia. - Neutropenia
<i>Leucemia mieloide crónica</i>	- Esplenomegalia - Leucocitosis: 50.000-250.000 sin hiato leucémico - Plaquetas ↑ - Cromosoma Ph. - FAG ↓
Policitemia rubra vera	- ↓ EPO - ↑ masa eritrocitaria, Hb, Hto, pO2, plaquetas, leucocitos, FAG, vitamina B12 - Mutación del gen JAK2 (criterio mayor)

En la analítica de ...	podemos encontrar ...
Metaplasia mieloide	- Anemia normocítica con reacción leucoeritroblástica. - ↑ FAG (50%). - Mutación del gen JAK2
Trombocitosis esencial	- Hiperplasia megacariocítica en M.O. - Aumento de plaquetas disfuncionantes y dismórficas en sangre periférica. - Mutación del gen JAK2
Leucemia linfática crónica	- Linfocitosis - Sombras de Gumprecht - Anemia y trombopenia inmunes
<u>Tricoleucemia</u>	Tricoleucitos en M.O., sangre periférica y bazo
Leucemia -linfoma T del adulto	Hipercalcemia, ↑ LDH
Mieloma múltiple	Anemia normocítica con hematíes en Rouleaux, ↑ Ig G (lo más frecuente) con disminución del resto de Ig. ↑ VSG. Leucopenia, trombocitopenia, hipercalcemia. Hiperproteinemia. Albúmina ∅
Macroglobulinemia de Waldenstrom	Aumento de Ig M
<u>Hemofilia A</u>	- ↑ TTPa. - TP, TH normal - Factor VIII < 25%
Déficit de vitamina K	- Primero: ↑TP →→↑TTPa - TT normal
CID	- Déficit de factores de coagulación y plaquetas por consumo. - ↑TTPa, TP, TT - Hemorragias +++

6. Tratamiento

El tratamiento de ...	es ...
<u>Anemia ferropénica</u>	- Tratamiento etiológico - Fe oral: 100-200 mg/día - Vía oral: sulfato ferroso - Si intolerancia oral: sorbitol ferroso i.m; Fe-dextrano i.v.
Anemia de trastornos crónicos	Corregir el trastorno crónico. NO DAR HIERRO
Anemia sideroblástica	- Congénitas: 50% responden a piridoxina - Anemia refractaria con sideroblastos en anillo: transfusiones + quelantes de Fe
Anemia megaloblástica	-Vitamina B12 i.m. -Fólico v.o.
<u>Anemia perniciosa</u>	Vitamina B12 i.m. de por vida
Anemia aplásica	-Tratamiento etiológico -Tratamiento de soporte (transfusión, antibióticos) - Tratamiento específico: globulina antilinfocítica. Trasplante de P.H. en jóvenes
<u>Eritroblastopenia pura</u>	Esteroides
Esferocitosis hereditaria	Esplenectomía Profilaxis anti neumocócica
Déficit de PK	Transfusiones + quelantes del hierro. Esplenectomía
<u>Déficit de G6PDH</u>	- Evitar desencadenantes - Transfusión en crisis
<u>Drepanocitosis</u>	- Sintomático - Vacunas anti gérmenes encapsulados - Exanginotransfusión parcial en precirugía, priapismo, postcrisis SNC, crisis toracolumbares y úlceras tórpidas
Talasemia	-Transfusiones para conseguir Hb >10 + Quelantes de Fe. - Trasplante de P.H. (Cooley)
Leucemia aguda Promielocítica (M3)	Ácido transretinoico
<i>Sdmes. Mielodisplásicos</i>	Azacitidina Lenalidomida (Sdme 5q-)
<i>Leucemia mieloide crónica</i>	-Imatinib -Trasplante P.H. - Alquilantes contraindicados.
Policitemia rubra vera	- Contraindicados alquilantes - Tto. de ataque: Sangrías. - Tto. de mantenimiento: * <50 sin trombocitosis: sangrías periódicas * >70: sangrías + P ³² * <50 con trombosis o aumento rápido de Hcto: sangría + hidroxiurea o IFN

El tratamiento de ...	es ...
METAPLASIA MIELOIDE	- Trasplante de P.H.(curativo) - Alquilantes contraindicados.
<i>Leucemia linfoide crónica</i>	- Fludarabina +/- corticoides - Clorambucil y nuevos Ac - Estadios A: no se tratan
Linfoma Hodgking	*I y II: ciclos cortos de PQt + Radioterapia localizada *III y IV: ciclos completos de PQt
Linfoma no Hodgkin	Poliquimioterapia
Linfoma no Hodgkin CD20+	Rituximab asociado a otros
LNH foliculares	Vigilancia sin tratamiento si son asintomáticos
LNH folicular de células pequeñas hendidas	Observación (± 3 años)
Mieloma múltiple	Ciclofosfamida / Melfalán + Prednisona. Trasplante Autólogo
Macroglobulinemia de Waldenstrom	Plasmaféresis + Clorambucil o Cladribina
Enfermedad de Von Willebrand	DDAVP en tipo I
Hemofilia A	Factor VIII recombinante

Índice Temático

- 3
- 3.3. Beta-talasemia, 55
- A**
- Abciximab, 154
- Abetalipoproteinemia, 51
- Absorción del hierro, 24
- Acantocitosis, 16
- Ácido acetilsalicílico, 154
- Ácido fólico, 33, 51
- Activador tisular del plasminógeno, 156
- Agentes alquilantes, 128
- Alcaloides de plantas, 127
- Alfatalesmia, 55
- Almacenamiento del hierro, 24
- Alteraciones de la inmunidad, 87
- Alteraciones de la membrana del eritrocito, 50
- Amegacariocitosis, 42
- Anemia, 71, 82, 107
- Anemia de Addison-Biermer, 36
- Anemia de Blackfan Diamond, 42
- Anemia de Fanconi, 40
- Anemia de Heilmeyer, 29
- Anemia de los trastornos crónicos, 28
- Anemia ferropénica, 25
- Anemia hemolítica autoinmune, 87
- Anemia normocítica, 88
- Anemia perniciosa, 36
- Anemia por anticuerpos calientes, 57
- Anemia por anticuerpos fríos, 58
- Anemias arregenerativas ("centrales"), 20
- Anemias hemolíticas adquiridas, 57
- Anemias hemolíticas autoinmunes, 57
- Anemias hemolíticas enzimopáticas, 52
- Anemias hemolíticas hereditarias, 50
- Anemias regenerativas ("perifericas"), 21
- Anemias sideroblasticas, 29
- Anillos de Cabot, 16
- Antibióticos antitumorales, 127
- Anticoagulantes circulantes, 150
- Anticoagulantes orales, 155, 156
- Antígenos carbohidratos de los grupos sanguíneos, 162
- Antígenos proteicos de los grupos sanguíneos, 162
- Antimetabolitos, 127
- Antivitamina "K", 155
- Aplasia pura de células rojas, 42
- Aspirado medular, 13
- Atrofia gástrica de la porción, 36
- B**
- Basofilia, 77
- Betatalasemia mayor, 55, 56
- Biopsia de médula ósea, 82
- Biopsia ganglionar, 88
- Biopsia medular, 13
- Blastos, 78
- C**
- Características de linfomas no Hodgkin, 99
- Catabolismo de la hemoglobina, 14
- Célula de Reed-Sternberg, 96
- Célula madre pluripotente, 12
- Célula terminal, 12
- Células madre comprometidas, 12
- Células sanguíneas, 66
- Cid, 149
- Citogenética, 88
- Citopenias, 89
- Clasificación de la macrocitosis, 33
- Clasificaciones de las anemias, 20
- Clopidogrel, 154
- Coagulación, 131
- Coagulopatías, 135
- Coagulopatías adquiridas, 149
- Coagulopatías hereditarias, 147
- Cobalamina, 33
- Codocitos, 15
- Coombs negativo, 58
- Crioaglutininas, 58
- Crisis blástica, 78
- Cristales de Charcot-Leyden, 65
- Cromatina sexual, 65
- Cromosoma filadelfia, 77
- Cuerpos de Döhle, 65
- Cuerpos de Heinz, 16
- Cuerpos de Howell-Jolly, 16
- Cumarínicos, 154, 155
- D**
- Deficit de ácido fólico, 36
- Deficit de antitrombina III, 154
- Deficit de B12, 36
- Déficit de LCAT, 51
- Déficit de proteína C, 154
- Déficit de proteína S, 154
- Deficit de vitamina K, 149
- Degeneración combinada subaguda medular, 34
- Dianocitos, 15
- Diátesis hemorrágica, 77
- Diátesis plaquetopáticas, 138
- Diátesis vasculopáticas, 137
- Diátesis vasculopáticas adquiridas, 137
- Diátesis vasculopáticas hereditarias, 137
- Dipiridamol, 154
- Disproteinemias, 150
- Distribución del hierro, 24
- Drepanocitos, 15
- Drepanocitosis, 52
- E**
- Edema agudo de pulmón, 165
- Efecto inmunodepresor, 165
- Efectos adversos de las transfusiones, 164
- Elevadores del AMPC, 154
- Eliptocitosis, 15
- Enfermedad de Minkowski-Chauffard, 51
- Enfermedad de Bernard-Soulier, 141
- Enfermedad de Cardeza, 34
- Enfermedad de Cooley, 55, 56
- Enfermedad de Fabry, 137
- Enfermedad de Gasser, 140
- Enfermedad de Hodgkin, 98
- Enfermedad de injerto contra huésped, 123
- Enfermedad de Kahler, 107
- Enfermedad de Marchiafava-Micheli, 59
- Enfermedad de Moskowitz, 140
- Enfermedad de Rendu-Osler-Weber, 137
- Enfermedad de Von Willebrand, 141, 142
- Enfermedad de Wilson, 58
- Enfermedades de las cadenas pesadas, 112
- Epidemiología de leucemias agudas, 70
- Equimosis, 135
- Equinocitosis, 16
- Eritropoyesis, 13
- Eritropoyesis medular compensadora, 50
- Eritropoyetina, 80
- Esferocitosis hereditaria, 51
- Esferocitosis, 15
- Esfingolipidosis, 119
- Esplenectomía, 90
- Espleno-hepatomegalia, 87
- Esplenomegalia, 77, 80, 82, 83
- Esplenomegalia masiva, 82
- Esquistocitos, 15
- Estomatocitosis, 15
- Estreptocinasa, 156
- Estudio del metabolismo del hierro, 24
- F**
- Factor Von Willebrand, 131, 142
- Factores de coagulación, 132
- Factores de crecimiento celular, 12
- Ferritina, 24, 26, 28
- Ferropenia, 25
- Ferropenia latente, 25
- Fibrosis medular, 77
- Fibrosis reticulínica, 78
- Fisiología del hematíe, 13
- Fosfatasa alcalina granulocítica, 66
- Fosfatasa alcalina, 77
- Función de la hemoglobina, 15
- G**
- Glositis atrófica de Hunter, 34
- Granulación azurófila, 65
- Granulación específica, 65
- Granulación primaria, 65
- Granulación secundaria, 65
- Granulaciones, 65
- Granulocitos, 65
- Granulopoyesis, 65
- Grupo ABO, 162
- H**
- Hematíes en lágrima, 16
- Hematomas, 135
- Hematopoyesis, 12, 13
- Hemofilia "A", 147
- Hemofilia B, 148
- Hemofilia C, 148
- Hemoglobina, 14
- Hemoglobinopatía "S", 52
- Hemoglobinuria paroxística a frigore, 58
- Hemoglobinuria paroxística nocturna, 59
- Hemograma, 88
- Hemolisina bifásica, 58
- Hemopatías preleucémicas, 46
- Hemosiderina, 24
- Hemostasia primaria, 131
- Hemostasia secundaria, 131
- Heparinas, 154
- Heparinas de bajo peso molecular, 155
- Heparinas no fraccionadas, 154
- Hepatopatías crónicas, 149
- Hiper celular, 78
- Hiperplasia megacariocítica, 83
- Hiposegmentación, 65
- Histiocitos, 118
- Histiocitosis acumulativas, 119
- Histiocitosis de las células de Langerhans, 118

I
Inclusiones eritrocitarias, 16
Infiltración de tejidos linfoides, 87
Infiltrados pulmonares, 90
Inhibidores del ácido araquidónico, 154
Inhibidores del factor VIII, 150

L
Leucemia, 69, 91
Leucemia Burkitt, 70
Leucemia linfóide crónica, 87
Leucemia mieloide crónica, 77
Leucemia prolinfocítica, 90
Leucemia según diferenciación celular, 69
Leucemia según estirpe, 69
Leucemias, 69
Leucemias agudas, 70
Leucemias agudas linfoblásticas, 70
Leucemias agudas mieloblásticas, 70
Leucemias mieloides, 69
Leucemias mixtas, 69
Leucemias no linfoblásticas, 70
Leucemias no linfoides, 69
Leucemias agudas, 69
Leucemias crónicas, 69
Leucemias linfoides, 69
Leucocitos, 82
Leucocitosis, 71, 77
Linfocitos, 66
Linfocitos B, 66
Linfocitos T, 66
Linfocitosis, 88
Linfoma T del adulto, 91
Linfoma cutáneo de células T, 102
Linfoma difuso de células grandes B, 101
Linfomas agresivos, 100
Linfomas de células del manto, 100
Linfomas de la zona marginal, 100
Linfomas Hodgkin, 95, 97
Linfopoyesis, 66

M
Macrofagos, 118
Macroglobulinemia de Waldenström, 107, 111
Medicación antiagregante, 154
Medicación antiplaquetaria, 154
Medicamentos trombolíticos, 156
Médula ósea, 12, 28, 41, 41, 71, 88, 107
Metabolismo de la vitamina B12, 33
Metabolismo del ácido fólico, 33
Metabolismo del hierro, 24
Metaplasia mieloide, 82
Micosis fungoide, 100, 102
Mieloblasto, 65
Mielocito, 65
Mielofibrosis, 82
Mielofibrosis idiopática, 82
Mielograma, 13
Mieloma de Bence Jones, 107, 110
Mieloma múltiple, 107
Mielomas extramedulares, 107
Mielomas medulares, 107
Mielosis funicular, 34, 36
Monocitopenia, 118
Monocitos, 66, 118
Monocitosis, 118
Mucopolisacáridosis, 119

N
Necrosis cumarínica, 156
Neumonitis intersticial, 124
Neutrófilos, 65
Neutropenia, 71

O
Osteoesclerosis, 82

P
Pancitopenia, 90
Pancitopenia periférica, 89
Panmielosis, 80
Paraproteinemias, 150
Petequias, 135
Pilas de moneda, 16
Plaquetas, 82, 131
Plaquetopatías, 135
Poiquilocitos, 16
Poliadenopatías, 87
Policitemia rubra vera, 79
Poliglobulias, 81
Polimorfonucleares, 65
Proliferación neoplásica, 77
Prostaciclina, 154
Protimocito, 66
Prourocinasa, 156
Prueba de Coombs, 57
Punción blanca, 13
Punción lumbar, 71
Punteado basófilo, 16
Púrpura senil de Bateman, 137
Púrpura trombocitopénica idiopática, 139
Púrpura trombótica trombocitopénica, 140
Púrpuras angiopáticas, 135
Púrpuras plasmopáticas, 135
Púrpuras trombopáticas, 135

Q
Quimioterápicos, 126

R
Reacción febril no hemolítica, 164
Reacción hemolítica retardada, 165
Reacción leucoeritroblástica, 82

S
Sangre periférica, 71
Secreciones del endotelio, 131
Signo de Babinski positivo, 35
Signo de Darier, 116
Signo de Romberg, 34
Síndrome anémico, 77
Síndrome corea-acantocitosis, 51
Síndrome de Chediak-Higashi, 141
Síndrome de Ehler Danlos, 137
Síndrome de Estren-Dameshek, 40
Síndrome de Fanconi, 138
Síndrome de Gasser, 51
Síndrome de Hermansky-Pudlak, 141
Síndrome de hiperconsumo localizado, 150
Síndrome de hiperviscosidad, 80, 110
Síndrome de insuficiencia medular, 71, 87
Síndrome de Kassabach-Merritt, 137, 138
Síndrome de leucostasis, 77
Síndrome de Marfan, 137
Síndrome de Paterson-Kelly, 26
Síndrome de Pearson, 29

Síndrome de Plummer-Vinson, 26
Síndrome de Schönlein Henoch, 138
Síndrome de Sezary, 102
Síndrome de Wiskott Aldrich, 138, 141
Síndrome de Wolfram, 29
Síndrome de Zieve, 58
Síndrome de Zinsser-Cole-Engman, 40
Síndrome de Zollinger-Ellison, 34
Síndrome hemolítico, 50
Síndrome hemolítico urémico, 138
Síndrome Hu, 138, 140
Síndrome megaloblástico, 34
Síndrome Tar, 42
Síndromes mielodisplásicos primarios, 47
Síndromes trombóticos microangiopáticos, 140
Sistema de anticoagulación, 132
Sistema de fibrinólisis, 132
Sistema de hemostasia, 131
Sistema Duffy, 162
Sistema II, 162
Sistema Kell, 162
Sistema Kid, 162
Sistema Lewis, 162
Sistema Lutheran, 162
Sistema MNSS, 162
Sistema P, 162
Sistema Rh, 162
Subfusiones, 135
Sulfipirazona, 154

T
Terapéutica antitrombótica, 154
Test de Schilling, 37
Test Ham, 59
Test hemólisis ácida, 59
Test Schilling, 36
Ticlopidina, 154
Transferrina, 24, 25, 41
Transmisión de enfermedades infecciosas, 165
Transplante de médula ósea, 82
Transporte del hierro, 24
Tricoleucemia, 89
Tromboastenia de Glanzman, 141
Trombocitopenia, 71
Trombocitopenias, 138
Trombocitosis esencial, 83
Trombocitosis reactiva, 83
Trombopatías, 141
Trombopenia, 88
Trombopenia inmune, 87
Trombosis arterial, 83
Trombosis venosa, 83

U
Urocinasa, 156
Urticaria, 165

V
Variación en la morfología de hematias, 15
Vasculitis, 89
Vasculopatías, 135
Vasos, 131
Vía Embden Meyerhoff, 14
Vía Luebering Rappaport, 14
Vía pentosas fosfato, 14

W
Working formulation, 103

