

REVISIÓN

## Hematology: A comprehensive approach to study and practice

### Hematología: Un enfoque completo para el estudio y la práctica

Anelys García Salgado<sup>1</sup>  , Hanoi Mijares Medina<sup>1</sup>  , Anadely Gámez Pérez<sup>1</sup>  , Elena López González<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Hospital "Ivan Portuondo". Artemisa, Cuba.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Hospital General Docente Comandante Pinares. Artemisa, Cuba.

**Citar como:** García Salgado A, Mijares Medina H, Gámez Pérez A, López González E. Hematology: A comprehensive approach to study and practice. South Health and Policy. 2024; 3:99. <https://doi.org/10.56294/shp202499>

Enviado: 12-03-2023

Revisado: 20-09-2023

Aceptado: 05-01-2024

Publicado: 06-01-2024

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaló 

Autor para la correspondencia: Anadely Gámez Pérez 

#### ABSTRACT

Blood is a very particular tissue, which has numerous properties. Hematologic diseases encompass a wide range of conditions, including anemias, coagulation disorders, leukemias, lymphomas, and myelomas. Hematology is a vital field that not only focuses on diseases, but has a significant impact on the individual's individual health. The continuous evolution of knowledge and techniques in this discipline promises to improve clinical outcomes and patients' quality of life. Provide a comprehensive and up-to-date understanding of the components, functions and disorders of blood, as well as the diagnostic methods and treatments available. Aim. Describe a complete approach to study and practice. The methodology used for this research work is framed within a documentary-type bibliographic review, since we are going to deal with topics raised at a theoretical level such as Pediatric Hematology and the most frequent disorders. The technique for data collection consists of electronic materials, the latter such as Google Scholar, PubMed, Science direct, among others, descriptors in health sciences were used. Based on the bibliography found. The Article offers a comprehensive and updated vision of blood and its diseases. This resource is essential for health professionals and students. Promoting an evidence-based approach.

**Keywords:** Hematology; Disorders; Leukopenia; Anemia; Thrombocytopenia.

#### RESUMEN

La sangre es un tejido muy particular, que posee numerosas propiedades. Las enfermedades hematológicas abarcan una amplia gama de condiciones, incluyendo anemias, trastornos de la coagulación, leucemias, linfomas y mielomas. La hematología es un campo vital que no solo se centra en las enfermedades, sino que tiene impacto significativo en la salud individual del individuo. La continua evolución del conocimiento y las técnicas en esta disciplina promete mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. Objetivo general: Proporcionar una comprensión integral y actualizada de los componentes, funciones y trastornos de la sangre, así como de los métodos diagnósticos y tratamientos disponibles. Describir un enfoque completo para el estudio y la práctica, La metodología utilizada para el presente trabajo de investigación, se enmarca dentro de una revisión bibliográfica de tipo documental, ya que nos vamos a ocupar de temas planteados a nivel teórico como es Hematología pediátrica y trastornos más frecuentes. La técnica para la recolección de datos está constituida por materiales electrónicos, estos últimos como Google Académico, PubMed, Science direct, entre otros, se utilizó descriptores en ciencias de la salud. En base a la bibliografía encontrada. El Artículo ofrece una visión integral y actualizada sobre la sangre y sus enfermedades. Este recurso es esencial para profesionales de la salud y estudiantes. Promoviendo un enfoque basado en evidencia.

**Palabras clave:** Hematología; Trastornos; Leucopenia; Anemia; Trombocitopenia.

## INTRODUCCIÓN

La sangre es un tejido muy particular, que posee numerosas propiedades. La sangre circulante está compuesta por elementos celulares (hematíes, leucocitos, plaquetas) suspendidos en una solución acuosa de sales y proteínas (plasma). Constituye el medio de transporte del oxígeno y otras sustancias necesarias para el metabolismo celular. Algunos componentes ofrecen protección contra la invasión de organismos extraños. Las enfermedades hematológicas abarcan una amplia gama de condiciones, incluyendo anemias, trastornos de la coagulación, leucemias, linfomas y mielomas. La hematología es un campo vital que no solo se centra en las enfermedades, sino que tiene impacto significativo en la salud individual del individuo. La continua evolución del conocimiento y las técnicas en esta disciplina promete mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. Se presente proporcionar una comprensión integral y actualizada de los componentes, funciones y trastornos de la sangre, así como de los métodos diagnósticos y tratamientos disponibles.

## DESARROLLO

### Anemia Ferropénica

Deficiencia hierro (DH) y anemia ferropénica (AF) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) define anemia como concentración de hemoglobina (Hb) <13 g/dL en hombres, < 12 g/dL en mujeres no gestantes > 15 años y niños 12- 14 años, < 11,5 g/dL en niños 6-12 años, y < 11 g/dL en mujeres gestantes y niños 6- 59 meses de edad. La fase más temprana de deficiencia de hierro (DH) es la depleción de los depósitos de hierro, que correlaciona con una disminución de la concentración de la ferritina sérica. La ferritina es una proteína almacenadora de hierro hueca: cada molécula puede captar hasta 4,500 moléculas de Fe. Su nivel no es influido por reciente ingesta de hierro. Es un reactante de fase aguda, su nivel se eleva en procesos inflamatorios de cualquier etiología; daño hepatocelular también causa elevación de ferritina.<sup>(1)</sup>

La OMS considera que ferritina sérica < 15 µg/L en adultos y niños mayores de 5 años y < 12 µg/L en niños menores de 5 años, sin comorbilidades, son diagnósticos de DH. En el embarazo, en síndromes asociados con inflamación, el diagnóstico de DH requiere una ferritina de < 30 µg/L; en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica < 100 µg/L. La anemia ferropénica (AF) es la fase más avanzada de DH. Las pruebas de laboratorio más utilizadas incluyen el hemograma, reticulocitos, hierro sérico, transferrina (TIBC) y saturación de la transferrina (SatT), receptores de transferrina solubles (sTfR), el índice de sTfR/ log ferritina y la tinción Perl de hierro de la medula ósea. En presencia de niveles normales de ácido fólico y vitamina B12 y función hepática normal, AF es típicamente una anemia microcítica (VCM <80 fl en adultos, <71-78 en niños), de acuerdo con edad, Fe sérico esta disminuido, así como también la saturación de la transferrina (SatT, normal 20- 45 %). Notar que el Fe puede estar disminuido secundario a inflamación/infección, o falsamente elevado debido a reciente ingesta de Fe; el nivel de SatT disminuye con inflamación, edad avanzada y desnutrición.<sup>(2)</sup>

La tinción de Fe en medula ósea detecta hemosiderina en eritroblastos y macrófagos; como la ferritina, evalúa los depósitos de Fe, pero es una prueba invasiva y costosa. La prueba de sTfR (receptores de transferrina soluble) está elevada en AF, pero su nivel no es afectado por inflamación o enfermedad crónica. Se ha propuesto utilizarla para el diagnóstico diferencial o concurrente de AF y anemia inflamatoria (AI). Los factores de riesgo y causas de anemia ferropénica son mujeres en edad reproductiva, lactantes, niños preescolares y adolescentes son propensos a AF debido a requerimientos elevados. Atletas profesionales e individuos con obesidad también son propensos a ferropenia debido a hepcidinemia. La investigación de la etiología de AF es fundamental para orientar el tratamiento.<sup>(3)</sup>

Las causas de AF son básicamente dos; primer lugar ingesta insuficiente de Fe, que puede resultar de nutrición deficiente o malabsorción del hierro, secundaria a cirugía bariátrica, enfermedad celiaca, gastritis autoinmune o atrófica debido a *Helicobacter pylori* y otras causas; segundo lugar pérdidas de sangre anormales, gastrointestinal, uterino y, raramente, urinaria (hemólisis intravascular con hemoglobinuria crónica) son la etiología más común en AF. Causas adicionales de AF a considerar son parasitosis intestinales especialmente anquilostoma duodenal, malaria, e infecciones gastrointestinales. La prevención de deficiencia de hierro y anemia ferropénica: En mujeres gestantes, suplementos de hierro 60 mg/día + ácido fólico 400 µg/día, a partir de la 14 semana de gestación hasta 1 mes después del parto; en niños, suplementos de hierro (2mg/kg/día) comenzando al mes de edad en lactantes nacidos prematuramente y a los 4 meses en los nacidos a término.<sup>(3)</sup>

El tratamiento de anemia ferropénica consiste en administrar el Fe vía oral temprano en la mañana, cuando el nivel de hepcidina es más bajo, y en ayunas porque el pH ácido del jugo gástrico favorece su reducción a Fe 2+. Se recomienda evitar tomar el hierro con té, café, cereales, leche dado que inhiben la absorción del Fe. Con el tratamiento por vía oral la meta del tratamiento es corregir la anemia y restaurar los depósitos de hierro. El tratamiento estándar consiste en Fe por vía oral (VO) en forma de sales de sulfato, gluconato, ascorbato, o

fumarato. El sulfato ferroso (SO<sub>4</sub> Fe) tiene mejor absorción, es el más barato y está ampliamente disponible. Un esquema de tratamiento tradicional es 1 tableta de SO<sub>4</sub>Fe 325 mg (65 mg Fe elemental) 2-3 veces/día por 3-4 meses; y, en niños, 3-6 mg/ kg/día de Fe elemental, dividido en 2-3 dosis. Varios estudios han mostrado una alta incidencia de síntomas gastrointestinales (GI) desagradables secundarios (malestar epigástrico, sabor metálico, náuseas, estreñimiento), que pueden conducir a falta de adherencia al tratamiento. En casos de intolerancia GI, se ha propuesto el uso de gluconato ferroso que tiene menor toxicidad, o el uso de dosis pequeñas una vez al día.<sup>(4)</sup>

En ancianos y mujeres embarazados el uso de 15 y 50 mg/día demostró la misma eficacia que la dosificación doble. Otras opciones terapéuticas serían el uso de Fe oral en días alternados o el uso de Fe por vía endovenosa. El tratamiento con hierro endovenoso (EV) actualmente, es considerada una adecuada opción terapéutica en las siguientes situaciones clínicas: Intolerancia gastrointestinal que conduce a falta de adherencia al tratamiento, y en la cual dosis y esquemas de tratamiento VO alternativos no dieron resultados; AF refractaria al tratamiento, pos-cirugía bariátrica; sangrado GI o uterino que excede la ingesta de Fe VO; enfermedad renal crónica requiriendo hemodiálisis y eritropoyetina. La ferropenia en estos pacientes es multifactorial, como por pérdida de sangre crónica, absorción deficiente debido a hepcidinemia; enfermedad inflamatoria del intestino con anemia persistente a pesar de Fe por VO, o durante exacerbaciones de la enfermedad cuando la absorción de hierro es deficiente. En el 2do y 3er trimestre del embarazo, en casos de intolerancia gastrointestinal, malabsorción, AF con Hb<10 g/ dL diagnosticada a las 34 semana de gestación. La Insuficiencia cardiaca (IC) asociada con DH; esta contribuye a la disfunción miocárdica, calidad de vida pobre y mayor mortalidad. El tratamiento con Fe endovenoso es factible en hospitales o clínicas de mediana complejidad que cuentan con infraestructura para el monitoreo de la función cardio-respiratoria y personal con experiencia en el manejo de potenciales reacciones adversas.<sup>(5)</sup>

### **Anemia por deficiencia de vitamina B12**

La vitamina B12 (vitB12), o cianocobalamina, es un nutriente esencial para cumplir diversas funciones metabólicas y realizar la síntesis celular de ADN. Los requerimientos son de 2-2,5 µg/ día; se obtienen de una dieta con alimentos de origen animal (carne roja, aves, huevos, leche). Los almacenes tisulares contienen 3-10 mg, por lo que los síntomas de su déficit no se observan hasta pasados 3-5 años de establecerse.<sup>(6)</sup>

La vitB12 obtenida de alimentos se separa de las proteínas animales por acción de la pepsina y el ácido clorhídrico gástrico; después se une a la haptocortina (proteína de origen salival), de la que se disocia en el duodeno por la acción de proteasas pancreáticas, y viaja hasta absorberse en el íleon distal unida al factor intrínseco (FI) (proteína sintetizada en las células parietales del fundus gástrico). El complejo formado por vitB12 y FI se une a receptores de las células ileales, es absorbido por endocitosis y pasa al torrente circulatorio unido a la transcobalamina-II. Después es transportado al hígado y al resto del organismo. Una proporción menor de 1-2 % se absorbe a través de difusión pasiva.<sup>(7)</sup>

Esto tiene gran interés fisiológico y también, como veremos, de cara al tratamiento, ya que es independiente de las distintas vías y factores requeridos: no depende del FI, de la integridad del íleon distal, de la existencia de alteraciones gástricas o de malabsorción selectiva de cobalamina. Entre las diversas causas que pueden llevar a su déficit destacan: Bajo aporte exógeno en la dieta, como ocurre en los vegetarianos estrictos. Efectos de mala digestión, como gastritis atrófica (sea o no por *Helicobacter pylori*), aclorhidria, gastrectomía. Malabsorción, como en la anemia perniciosa, las enfermedades de íleon (enfermedad de Crohn, enteritis regional, celiaquía) o tras resecciones del mismo.<sup>(7)</sup>

El consumo de medicamentos que interaccionan en su absorción: los inhibidores de la bomba de protones suprimen la secreción de ácido clorhídrico gástrico y la producción de FI, lo que disminuye su absorción; por otro lado, la metformina interfiere su absorción como consecuencia de la reducción del calcio libre intestinal, necesario para la captación del complejo vitB12-FI en el íleon; otros fármacos con efecto similar son los anti-H<sub>2</sub>, la colchicina, los aminosalicilatos, la colestiramina, la neomicina.<sup>(7)</sup>

Es habitual encontrar clínica secundaria a la anemia, como debilidad, taquicardia, fatiga, palidez cutánea, mareo; también, alteraciones digestivas, glositis atrófica de Hunter, anorexia. También hay que destacar las alteraciones neurológicas derivadas del déficit de mielina, que provoca afectación de los cordones laterales y posteriores de la médula espinal y, en consecuencia, alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva. De forma más temprana se pueden presentar parestesias, debilidad, ataxia y mala coordinación; también alteración de los reflejos osteotendinosos, signos de afectación piramidal, irritabilidad, olvidos, demencia e incluso psicosis franca. El diagnóstico se realiza solicitando vitB12 sérica y folato en caso de: Anemia macrocítica o macrocitosis aislada: valorar si coexisten ferropenia o talasemia, pues la macrocitosis puede quedar enmascarada, pancitopenia, glositis o úlceras orales en población de riesgo de padecer déficit vitamínico. Solicitar vitB12 sérica sin incluir folato en caso de: Presencia de síntomas neurológicos inexplicados, como parestesias, entumecimiento, déficit de coordinación motriz, problemas de memoria o cognitivos y cambios de personalidad, independientemente de los resultados del hemograma.<sup>(8)</sup>

Por otro lado, se dan recomendaciones respecto a no solicitar la determinación de niveles séricos de vitB12 en caso de: Personas asintomáticas con hemograma normal. Personas sin factores de riesgo de déficit. Personas que están recibiendo suplementos de vitB12 o folato, salvo sospecha de abandono del tratamiento. En general no existen criterios de cribado poblacional. Algunos autores proponen analizar la concentración de vitB12 cada 5 años en todos los pacientes adultos hasta los 50 años de edad, y anualmente en mayores de 65 años. Como datos que habitualmente confirman la sospecha se han definido: Frotis sanguíneo con aumento del volumen corpuscular medio o hipersegmentación de los neutrófilos. Bajo nivel de reticulocitos, leucopenia y trombopenia. La bioquímica donde dosificamos hierro, bilirrubina y lactodeshidrogenasa elevadas, vitB12 baja (con o sin ácido fólico disminuido). El Test de Schilling, anticuerpos anti-células parietales y anti-factor intrínseco.<sup>(9)</sup>

La deficiencia se manifiesta cuando los niveles de vitB12 se encuentran por debajo de 300 pg/ml, situación que puede tardar varios años en aparecer. Los intervalos de referencia varían entre laboratorios, pero en general se consideran los niveles inferiores a 150 pmol/l (200 pg/ml) son compatibles con deficiencia, niveles de 151-299 pmol/l (200-400 pg/ml) se consideran valores límite. En este caso la deficiencia es posible, pero habrá que recurrir a pruebas adicionales más sensibles (la determinación de ácido metilmalónico y la de homocisteína: ambos deben estar elevados en caso de déficit de vitB12) o realizar tratamiento empírico con vitB12 y valorar el ascenso de los niveles de reticulocitos al cabo de una semana. Niveles superiores a 300 pmol/l (400 pg/ml) se consideran normales. En determinadas situaciones se producen datos de falsos positivos, con niveles bajos de vitB12, sin que realmente el paciente tenga deficiencia; en otras, falsos negativos, como las que se describen en la figura.<sup>4</sup> El Tratamiento consiste en la administración de vitB12 para corregir o prevenir la deficiencia suele ser de por vida. Existen distintas vías de tratamiento la intramuscular es la más conocida y la habitual. Se pauta secuencialmente: durante 1 semana 1,000 µg al día. Posteriormente durante 4-8 semanas 1,000 µg a la semana, de por vida: 1,000 µg mensuales.<sup>(10)</sup>

Es la vía de elección en pacientes con evidente y grave afectación neurológica secundaria al déficit. También resulta de utilidad en pacientes que no responden a la terapia por vía oral, con intolerancia a la vía oral, con vómitos o diarrea, o con disfunción cognitiva o pérdida de memoria (no es que sea de elección, sino por la probabilidad de incumplimiento terapéutico en estos casos). El orales menos utilizada y conocida. Se basa en la posibilidad de absorción pasiva intestinal, independiente de factores o alteraciones funcionales del aparato digestivo. Al administrar suplementos orales a dosis de 1,000 µg al día se pueden alcanzar los niveles séricos adecuados. La reposición por vía oral: Al menos es igual de eficaz que la vía intramuscular, tiene menor incidencia de efectos secundarios, ya que evita las complicaciones propias de la inyección y también menores contraindicaciones relativas (anticoagulación). Genera menor número de consultas y de atención en los domicilios.<sup>(10)</sup>

### **Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa**

El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la alteración enzimática más frecuente a nivel eritrocitario. El debut característico lo constituye un paciente previamente sano en el que se desencadena una crisis hemolítica por determinados fármacos, infecciones o alimentos. En este último contexto es conocido como favismo el cuadro clínico secundario a la ingesta de habas. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) es una enzima presente en los hematíes que mantiene la homeostasis de los mismos protegiéndoles del estrés oxidativo. Su déficit es la alteración enzimática más frecuente de los eritrocitos. En nuestro medio, en pacientes previamente sanos, se manifiesta por episodios de hemólisis desencadenada por algunos fármacos, infecciones o alimentos que en caso de asociarse a la ingesta de habas se denomina favismo.<sup>(11)</sup>

Existen distintas formas con notable variabilidad clínica. La forma de tipo I, infrecuente, se caracteriza por una actividad enzimática muy baja y cursan con hemólisis crónica no esferocítica. El favismo o tipo II tiene una actividad enzimática menor del 10 %, causa crisis hemolíticas, como es el caso clínico presentado, y es la forma más prevalente, típica del Mediterráneo y Asia. El tipo III tiene actividad entre el 10 y el 60 %, es típica de varones americanos de raza negra y no es infrecuente. Los tipos IV y V tienen aún mayor actividad enzimática, escasa expresividad clínica y muy baja prevalencia, frecuentes en África.<sup>(12)</sup>

Debido a la variabilidad genética, la sintomatología puede ser muy variable, desde formas muy leves típicamente en pacientes procedentes de África, hasta anemias hemolíticas graves, como en pacientes de zonas del Mediterráneo o los casos desencadenados por habas (favismo).<sup>(13)</sup> En nuestro medio, en la mayoría de los casos, los pacientes se encontrarán asintomáticos a lo largo de su vida, salvo por la presencia de crisis hemolíticas intravasculares que suelen desencadenarse en presencia de determinados factores asociados al estrés oxidativo, como infecciones, ingesta de habas o algunos fármacos y productos químicos, destacando quinina, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios.<sup>(14)</sup> El tratamiento de la crisis hemolítica con anemia grave es la transfusión de hematíes. Salvo en los episodios agudos graves y algunas formas crónicas, los pacientes no precisan control médico exhaustivo, y pueden llevar una vida normal, aunque conviene que estén adecuadamente informados sobre su enfermedad y sobre los desencadenantes las crisis hemolíticas. La calidad de vida y el

pronóstico vital no suelen afectarse.<sup>(15)</sup>

### Drepanocitosis

La anemia de células falciformes (ACF), también conocida como drepanocitosis, es un trastorno autosómico recesivo que afecta a millones de personas en todo el mundo, lo que la convierte en una de las enfermedades monogénicas más comunes; es considerada un problema de salud global por organizaciones internacionales como las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde las regiones más afectadas son África subsahariana y las regiones tropicales de Asia y América.<sup>(16)</sup>

Se define como la hemoglobinopatía estructural autosómica recesiva más prevalente en todo el mundo, es causada por una mutación puntual en el gen que codifica la cadena de beta globina, cuyo producto conocido como hemoglobina S (HbS) es menos soluble que la hemoglobina adulta y la hemoglobina fetal. La menor solubilidad de la HbS facilita su polimerización en condiciones de hipoxia, lo que lleva a la formación de glóbulos rojos falciformes produciéndose cambios estructurales y funcionales de estos. Además, los eritrocitos falciformes patológicos tienen una mayor adherencia al endotelio vascular, por lo que se genera agregación de estos en la microvasculatura, siendo que las anomalías estructurales y el daño acumulativo de la membrana celular de estos eritrocitos, provocan hemólisis crónica esto aumenta la viscosidad del plasma, lo que contribuye a la alteración del flujo sanguíneo a través de los capilares y las vénulas poscapilares de los tejidos con alta demanda de oxígeno, aunado a esto la reducción de la deformidad de los eritrocitos falciformes, conlleva a que pueden quedar secuestrados mecánicamente en la microcirculación para promover una vasooclusión y patología multiorgánica.<sup>(17)</sup>

En la actualidad se considera al proceso de oclusión vascular como una forma de injuria de reperusión en la que el estrés oxidativo y la inflamación llevan al daño crónico de los órganos. Los órganos en los cuales el riesgo es mayor son aquellos con senos venosos en los que el flujo sanguíneo es más lento y la tensión de oxígeno y el pH más bajos, como el bazo y la médula ósea; o aquellos con una circulación sanguínea terminal como los ojos y la cabeza del fémur o húmero. En el pulmón existe un riesgo elevado de oclusión vascular e infarto, pero ningún órgano ni tejido está protegido contra estas lesiones. Los síntomas que produce la oclusión vascular con la consecuente hipoxia, pueden ser agudos: episodios de dolor producidos por crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD) osteomioarticulares o síndrome torácico agudo (STA), o de comienzo insidioso: retinopatía, necrosis aséptica de la cabeza del fémur o del húmero. A medida que el paciente envejece, el daño tisular agudo y crónico produce cambios irreversibles en órganos como el sistema nervioso central, pulmón, riñón e hígado. En los últimos años se ha planteado que existen dos subfenotipos en la AD, los cuales tienen características clínicas, hematológicas y bioquímicas particulares: el subfenotipo hiperhemolítico y el oclusivo vascular.<sup>(17)</sup>

El primero se caracteriza por hemólisis exagerada, predominio de la anemia, con cifras más bajas de hemoglobina y valores más elevados de reticulocitos, deshidrogenasa láctica, bilirrubina indirecta y hemoglobina plasmática. El segundo está dado por un predominio de la oclusión vascular con cifras de hemoglobina más altas. La reticulocitosis, bilirrubina indirecta, deshidrogenasa láctica y hemoglobina plasmática tienen valores menos elevados. En el subfenotipo hiperhemolítico son frecuentes la úlcera maleolar, el priapismo y la hipertensión pulmonar y en el oclusivo vascular son más comunes el síndrome torácico agudo y las crisis dolorosas. La existencia de estos dos subfenotipos no está totalmente comprobada, sobre todo en el niño, pero si es muy frecuente que existen pacientes en los cuales el cuadro clínico se caracteriza por la repetición de algunas manifestaciones y la ausencia de otras. También es necesario conocer que el enfermo con drepanocitosis vive con un constante estrés psicosocial, no solo porque padece una enfermedad crónica incurable, sino también por sus características clínicas impredecibles. Las CVOD recurrentes dificultan su asistencia regular a la escuela o al trabajo y disminuyen su autoestima.<sup>(18)</sup>

Por el momento no existe una cura para la anemia falciforme, con la excepción del trasplante de médula ósea. El cual estará disponible sólo para un número limitado de personas después de que se hayan establecido y acordado los criterios para el trasplante. La falta de drogas o tratamientos que curen la enfermedad es debida en gran parte a la ausencia de buenos modelos animales para experimentación. Los recientes avances logrados por la tecnología del ADN, han hecho posible introducir genes humanos intactos en la línea germinal de ratones, para generar animales transgénicos. Los modelos de ratones transgénicos para enfermedades falciformes brindan la oportunidad de experimentar con nuevos tratamientos, drogas y agentes antisickling para tratar estas enfermedades. Así mismo permite estudiar la iniciación de las crisis vaso-oclusivas y sus consecuencias fisiopatológicas en la enfermedad de células falciformes.<sup>(18)</sup>

Lamentablemente, a excepción del TMO no existe otro tratamiento curativo para la drepanocitosis, asociada con estas enfermedades. La farmacoterapia clínica de las complicaciones ha logrado incrementar la expectativa y calidad de vida de estos pacientes, la cual solía ser de 15 años, y ahora es de 45 años. El manejo integral de estos pacientes comienza otorgándose consejo genético adecuado a las poblaciones en riesgo, así mismo es muy importante lograr el diagnóstico lo más temprano posible. Actualmente en los Estados Unidos, 48 de los 50 estados tienen programas de muestreo para detección de hemoglobinopatías y otras enfermedades

genéticas en todos los recién nacidos (newbornscreening). Las estadísticas indican que cuando sólo se hacen los muestreos en población de riesgo (afro americano, hispano, mediterráneo, etc.) se pierden 20 % de los niños con hemoglobinopatías severas.<sup>(19)</sup>

Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el núcleo de un manejo eficaz de la enfermedad, lo constituyen la profilaxis y tratamiento de los síntomas característicos. Intentos de modificar o inhibir el proceso sickling han utilizado una variedad de enfoques terapéuticos, pero ninguno ha demostrado ser lo suficientemente seguro ni tener resultados positivos en ensayos clínicos adecuados en estos pacientes. Los enfoques terapéuticos recientes para el manejo de enfermedades de células falciformes son descritos en esta publicación.<sup>(19)</sup>

En la enfermedad de células falciformes (ECF), la tasa de infección es muy alta durante los primeros tres años de vida y nunca baja a nivel de la tasa de la población normal. Los individuos con ECF deben recibir las siguientes vacunas: polio (OPV), Difteria Pertussis - Tétano (DPT), hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo B, y sarampión, rubéola (MMR). La vacuna del Pneumococo se debe dar a los 12 meses y 24 meses de edad, y luego repetirse cada 5 años, de por vida. La vacuna de influenza debe darse a los 12 meses de edad y repetirse anualmente con las cepas disponibles para cada año. En la drepanocitosis, las infecciones son la causa principal de mortalidad. La susceptibilidad está incrementada, especialmente hacia organismos encapsulados, debido al compromiso de la función esplénica.<sup>(20)</sup>

Todos los infantes con anemia falciforme, HbSS, enfermedad falciforme con Hb C (Hb SC disease) y enfermedad de Hb-S Beta talasemia, deben comenzar su terapia de penicilina tan pronto como sea posible antes de los meses de edad. Los niños deben recibir 125 mg de penicilina V potásica, vía oral, dos veces al día, hasta los 3 años de edad, incrementándola a 250 mg, vía oral, dos veces al día hasta por lo menos los 5 años de edad. Diferentes clases de antibióticos, que son apropiados y efectivos para tratamiento en los individuos normales, pueden ser usados para las mismas indicaciones en los pacientes con ECF. Sin embargo, se debe tener cuidado con el trimetoprim sulfametoxazole por sus efectos colaterales en los pacientes que podrían tener deficiencia de Glucosa - 6 - Fosfato - Deshidrogenasa (G6PD) por lo potencial de causar una crisis hiperhemolítica.<sup>(20)</sup>

La terapia de quelación con deferoxamine mesylate (Desferal Mesylate) es usualmente necesaria en muchos individuos con ECF, politransfundidos. Cuando los niveles de ferritina sérica llegan a sobrepasar los 1500 ng/ml, esta terapia debe ser considerada. Si se usa desferal, es necesario hacer anualmente evaluaciones auditivas y oftalmológicas. El uso de hierro para la drepanocitosis no está indicado, a menos que se compruebe deficiencia de este metal.<sup>(20)</sup>

Existen una serie de agentes están siendo investigados y se encuentran en diferentes fases de evaluación para su uso a largo plazo como tratamiento para ECF. Hidroxiurea y compuesto de butirato, incrementan la producción de cadenas gama ( $\gamma$ ), las cuales al combinarse con la cadenas alfa ( $\alpha$ ) forman hemoglobina fetal (Hb F). La hemoglobina F inhibe la polimerización de la deoxihemoglobina S, y por consiguiente beneficia al paciente. Eritropoyetina recombinante en combinación con estas drogas tienen el potencial de elevar los niveles clínicos de HB F.<sup>(20)</sup>

### Anemias hemolíticas autoinmunes

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es el resultado de la destrucción de los glóbulos rojos en pacientes cuyo organismo ha formado anticuerpos de especificidad frente a antígenos de sus propios glóbulos rojos. Este tipo de anemia representa el 5 % de todas las anemias, con una incidencia que varía entre 0,4 y 2,0 por cada 100 000 habitantes, siendo más frecuentes en pacientes de sexo femenino. Puede presentarse a cualquier edad; sin embargo se ha visto que dos tercios de los pacientes que presentan la patología son mayores de 50 años. Las causas por la cuales se puede presentar este tipo de anemia son diversas y comprenden desde estados fisiológicos como el embarazo (incidencia 1 / 50 000) a usos de un fármaco; sin embargo, la gran mayoría de los casos se presentan secundarias a alguna patología.<sup>(21)</sup>

La sintomatología en la gran mayoría de los pacientes se ve enmascarada por el padecimiento de base haciendo poco específicas sus manifestaciones clínicas. Éstas pueden ir desde ausencia de síntomas, si la destrucción de los glóbulos rojos es leve y se desarrolla gradualmente; presentar síntomas similares a cualquier anemia, si la hemólisis es grave o rápida; o casos en que la hemólisis persiste por varios meses, manifestar ictericia y aumento en el tamaño del bazo. Los mecanismos fisiopatológicos de la destrucción de los glóbulos rojos en sí son diferentes y dependen del anticuerpo o inmunoglobulina implicada, que pueden ser de isotipo IgG o IgM, causando hemólisis extra o intravascular, respectivamente.<sup>(22)</sup>

El reconocimiento de las formas más comunes de AHAI se logró gracias al desarrollo de la prueba de Coombs directa e indirecta en el año 1945, hoy en día denominados prueba de antiglobulina directa (PAD) y prueba de antiglobulina indirecta (PAI). Fundamentalmente, la PAD se utiliza para determinar si los glóbulos rojos tienen inmunoglobulina G unida a la superficie (IgG) y / o complemento, usando en primer lugar suero antiglobulina poliespecífico que contiene anticuerpos anti-IgG y anti-complemento. Si la reacción es positiva, los hematíes se enfrentan con suero antiglobulina mono específico para detectar individualmente IgG y complemento, contiene anticuerpos anti-IgG y anti-complemento. Para la realización de esta prueba se han descrito diferentes técnicas,

como hemaglutinación en fase líquida (tubo), aglutinación en columna (gel test), citometría de flujo y técnicas moleculares como inmunoblotting.<sup>(23)</sup>

En las AHAI los anticuerpos que se producen van dirigidos generalmente contra sistemas de antígenos eritrocitarios y reaccionan a diferentes temperaturas, permitiendo clasificarlas de acuerdo al isotipo del autoanticuerpo formado en: anemia hemolítica por anticuerpos calientes, cuando es una inmunoglobulina G (IgG), por anticuerpos fríos, si la inmunoglobulina es M (IgM), anemias por anticuerpos bifásicos, capaces de unirse al eritrocito a temperaturas bajas (4°C) y provocar la lisis del hematíe al retornar la sangre de la circulación capilar a la circulación venosa (37°C), de tipo mixtas, en donde se pueden presentar tanto anticuerpos calientes como fríos como responsables del cuadro hemolítico y el grupo de AHAI causada por el uso de algunas drogas. Las AHAI producidas por anticuerpos calientes Corresponden al 80 % de las AHAI.<sup>(23)</sup>

Las AHAI producidas por anticuerpos calientes. Es más frecuente en mujeres, entre la tercera y cuarta década de vida. Puede ser idiopática en el 50 % de los casos, o secundaria a enfermedades: síndromes linfoproliferativos, lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica, entre otros. El curso puede ser agudo o crónico, con remisiones y exacerbaciones. La subclase de IgG formada que predomina es IgG1 y en menor proporción IgG3, siendo las dos subclases de inmunoglobulinas G las que fijan con mayor avidéz complemento; IgG3 resulta ser más eficiente, pues requiere de algunos cientos de moléculas, respecto a IgG1 que requiere 10,000 moléculas para producir el mismo efecto. La sensibilización del eritrocito ocurre a 37°C, pudiendo provocar hemolisis extravascular por fagocitosis en: células reticuloendoteliales en sinusoides del bazo, cuando la cantidad de IgG unida al eritrocito es baja, o fagocitosis por los macrófagos a nivel de hígado, si la cantidad de IgG recubriendo los eritrocitos es alta y se ha producido activación del complemento hasta C3b, lo que coadyuva a la opsonización. También se ha descrito que los eritrocitos opsonizados con IgG pueden unirse al receptor Fc de los macrófagos, provocando daño en la membrana celular y dando origen a los microsferocitos, los que también serán retirados en los senos del bazo. Cuando la AHAI se desarrolla con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), simultánea o secuencial, es conocida como Síndrome de Evans.<sup>(24)</sup>

Las AHAI producidas por anticuerpos fríos Conocida como síndrome de aglutininas frías, esta AHAI es poco común. El isotipo de inmunoglobulina formada es IgM y representa el 10 - 20 % de las AHAI. Su incidencia es mayor en ancianos. La hemólisis producida por estos anticuerpos actúa con mayor eficiencia entre los 0 y 20°C. Se diferencian de los anticuerpos fríos naturales irregulares porque en esta patología el anticuerpo presenta un mayor rango térmico y títulos altos. Se puede presentar en forma idiopática, pero lo habitual es asociada a infecciones, particularmente a infección por *Mycoplasma pneumoniae* y presencia de anticuerpos contra antígeno I. También se han descrito casos en mononucleosis infecciosa, VIH, hepatitis C, influenza, citomegalovirus, rubeola, varicela, sarampión, sífilis, malaria, endocarditis bacteriana, entre otros. En forma más rara, en casos asociados a síndromes linfoproliferativos, en la hemólisis que se produce en estos casos es intravascular, dado que la IgM es eficiente en la activación del complemento hasta llegar a complejo ataque de membrana (C9) y también está involucrado el sistema retículo endotelial. El anticuerpo IgM se une a los glóbulos rojos a temperaturas por debajo de los 37°C. Conforme los hematíes retornan a la temperatura corporal, la IgM se disocia, dejando sólo a C3b unido a la superficie del eritrocito. La IgM liberada puede entonces unirse a otras células a bajas temperaturas.<sup>(21)</sup> Mientras el hematíe recubierto de C3b es detectado por receptores específicos de los macrófagos del sistema retículo endotelial (particularmente hígado) sufriendo fagocitosis.<sup>(25)</sup>

Este proceso suele ser autolimitado, ya que con el tiempo los componentes C3b son hidrolizados a su forma inactiva (C3d), por inactivador C3 impidiendo que sean reconocidos por los macrófagos. A pesar de que el síndrome generalmente tiene un curso leve, en algunos casos puede poner en peligro la vida del paciente. La manifestación clínica característica de este síndrome es la acrocianosis.<sup>(24)</sup>

La AHAI producidas por anticuerpos bifásicos También conocida como hemoglobinuria paroxística a frigore. En este tipo, los autoanticuerpos producidos son de tipo IgG, siendo su especificidad hacia el antígeno P. Es poco frecuente (2 %) y suele presentarse en niños, secundaria a infecciones. Su curso clínico es crónico y cursa con hemoglobinuria tras la exposición al frío, escalofríos, vómitos, fiebre, dolor renal, abdominal y de miembros inferiores. El anticuerpo se une al eritrocito en frío, luego el complejo antígeno-anticuerpo se separa, por tanto no hay fagocitosis y la hemólisis se produce a 37°C, siendo la destrucción aguda a nivel intravascular por activación del complemento. Esta característica (importante para ser demostrada en el laboratorio) los denomina anticuerpos de Donath-Landsteiner.<sup>(25)</sup>

La AHAI inducida por drogas Se han identificado varios medicamentos que pueden ocasionar AHAI y PAD positivo, por diferentes mecanismos, pudiendo clasificarlas según el mecanismo de acción de la droga. Suponen entre el 16 al 18 % de las anemias hemolíticas autoinmunes.<sup>(25)</sup>

### **Policitemia vera**

La policitemia vera (PV) es una de varias formas de “neoplasias mieloproliferativas” (NMP), un término que se usa para agrupar varios tipos de cáncer de la sangre que tienen en común varias características, en particular la producción “clónica” de una o más líneas de células sanguíneas. Todas las enfermedades clónicas

(tipos de cáncer) comienzan con uno o más cambios en el ADN de una sola célula: las células que se encuentran en la médula o en la sangre descienden de esa sola célula mutante. La PV es el resultado de una producción descontrolada de células sanguíneas, especialmente glóbulos rojos, como resultado de mutaciones adquiridas en las primeras etapas de una célula productora de sangre. Debido a que esta célula en las primeras etapas tiene la capacidad de formar no sólo glóbulos rojos, sino también glóbulos blancos y plaquetas, cualquier combinación de estas líneas de células puede verse afectada.<sup>(26)</sup>

La causa de la PV no se comprende totalmente. Casi todos los pacientes con PV presentan una mutación del gen JAK2 (Janus quinasa 2). Este gen mutado probablemente desempeñe un papel al inicio de la PV. No obstante, aún se está estudiando su función precisa como causante de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con PV no tienen antecedentes familiares de la enfermedad. No obstante, en ocasiones hay más de un miembro de la familia con la enfermedad. La PV es más común entre los judíos de descendencia de Europa del Este que entre otros europeos o asiáticos. La incidencia de la PV para todas las razas y los orígenes étnicos es de aproximadamente 2,8 por cada 100 000 hombres, y aproximadamente 1,3 por cada 100 000 mujeres. La prevalencia (cantidad estimada de personas vivas con un diagnóstico de la enfermedad en una población en cierta fecha) es de aproximadamente 22 casos por cada 100 000 personas. Esta prevalencia se ha demostrado en varios estudios pequeños. La edad promedio en la que se diagnostica la PV es de entre los 60 y 65 años de edad. Es poco frecuente en personas menores de 30 años.<sup>(27)</sup>

Criterios diagnósticos de PV: Síntomas más específicos: historia de eventos tromboticos a cualquier nivel, prurito (casi siempre en relación con el baño caliente, eritromelalgia (dolor y ardor en manos y pies asociado a eritema y cianosis), esplenomegalia (70 %). La ausencia de causas secundarias. Síntomas inespecíficos: cefaleas, fatigas, rubicundez, entumecimiento de las extremidades. Los estudios de laboratorio consisten en: sangre periférica: Panmielosis (eritrocitosis, leucocitosis y trombocitosis), reticulocitosis ligera y morfología de las células sanguíneas normal. Puede observarse microcitosis e hipocromía. Médula ósea: Hiper celular para la edad, con presencia de panmielosis (proliferación trilineal) a predominio eritroide, megacariocítico (megacariocitos pequeños, polilobulados y con tendencia a la agrupación) y granulocítico. Generalmente hay ausencia de hierro y puede encontrarse diferentes grados de fibrosis.<sup>(27)</sup>

Los signos, síntomas y complicaciones de la PV ocurren como consecuencia de la presencia de demasiados glóbulos rojos y, con frecuencia, de demasiadas plaquetas en la sangre. El aumento en la cantidad de glóbulos blancos no predispone al paciente a correr un riesgo mayor de infección ni causa ningún otro efecto importante. La presencia de demasiados glóbulos rojos puede hacer la sangre del paciente más viscosa, de modo que no fluye en forma eficiente. Los conteos altos de plaquetas pueden contribuir a la formación de trombos. Las enfermedades vasculares subyacentes, que son comunes en personas de mayor edad con PV, pueden aumentar el riesgo de complicaciones de coagulación. Los coágulos pueden causar problemas, como accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Los coágulos de sangre ocurren en aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes antes de realizar un diagnóstico de PV. Durante los primeros 10 años después del diagnóstico, entre un 40 y un 60 por ciento de los pacientes con PV que no han recibido tratamiento pueden desarrollar coágulos de sangre.<sup>(26)</sup>

Se considera un diagnóstico de PV si los conteos de glóbulos rojos del paciente son elevados. Para diagnosticar la PV, se pueden usar tres mediciones de la concentración de glóbulos rojos en la sangre: el hematocrito, la concentración de hemoglobina y el conteo de glóbulos rojos. Estas mediciones se incluyen en una prueba de sangre estándar llamada "hemograma completo" (CBC, por sus siglas en inglés). En un paciente con PV, si el hematocrito normal del 45 por ciento aumenta en un tercio a un valor de 60 por ciento, la concentración normal correspondiente de hemoglobina, de 150 gramos/litro (g/L) de sangre, también aumentaría en un tercio a 200 g/L de sangre. La cantidad correspondiente de glóbulos rojos aumentaría también en un tercio. Por lo tanto, para fines diagnósticos, se puede usar cualquiera de estas tres mediciones.<sup>(27)</sup>

La PV no es curable, pero generalmente se puede manejar eficazmente durante períodos muy prolongados. Una observación médica cuidadosa y una terapia para mantener la concentración de hematocrito en niveles casi normales son muy importantes. Las metas del tratamiento para esta enfermedad son controlar los síntomas y disminuir el riesgo de complicaciones. Las terapias tienen como objetivo bajar la concentración de hematocrito hasta valores normales o casi normales disminuir el conteo de plaquetas si las cantidades son altas o suben con el tiempo. Un síntoma que se presenta en muchos pacientes con PV es el prurito acuógeno. La aspirina y los antihistamínicos pueden ser beneficiosos para los pacientes. Otras opciones de tratamiento incluyen la fototerapia y luz ultravioleta. El interferón alfa o interferón pegilado ha sido a lo largo de los años eficaz en el tratamiento.<sup>(28)</sup>

A los pacientes con PV de bajo riesgo se les hace habitualmente una flebotomía y se les administra dosis bajas de aspirina. Los pacientes de alto riesgo requieren tratamiento médico para reducir la concentración de hematocrito permanentemente, eliminar la necesidad de una flebotomía y reducir el riesgo de la formación de coágulos. Todos los pacientes reciben dosis bajas de aspirina, siempre que manejen plaquetas con cifras menor o igual de un millón por mm<sup>3</sup>. La flebotomía es usualmente el punto de inicio del tratamiento para la mayoría

de los pacientes. Se extrae un volumen de sangre a intervalos regulares para disminuir la concentración de hematocrito a un nivel normal dentro de un período de semanas o meses. El procedimiento es idéntico al usado para donar sangre en un banco de sangre. El efecto inmediato de la flebotomía es el de reducir la concentración de hematocrito que generalmente da como resultado una mejoría de ciertos síntomas, como por ejemplo dolores de cabeza, zumbido en los oídos y mareos.<sup>(28)</sup>

Con el tiempo, la flebotomía tiene como resultado una deficiencia de hierro. En muchos casos puede ser la única forma de tratamiento requerida para los pacientes. Puede que se logre un control aceptable de la enfermedad mediante la extracción de un volumen de sangre cada tres meses. Después de la flebotomía, los pacientes pueden sentirse cansados y necesitar un breve descanso.<sup>(29)</sup>

En relación a la medicación. Los pacientes que toman anagrelida pueden sufrir efectos secundarios, entre ellos retención de líquidos, problemas cardíacos y de tensión arterial, dolores de cabeza, mareos, náuseas y diarrea. Los pacientes que tienen una cantidad extremadamente alta de plaquetas, complicaciones de hemorragias, coágulos sanguíneos o síntomas sistémicos serios que no responden a dosis bajas de aspirina o a la flebotomía, pueden ser tratados también con fármacos mielosupresores. Es posible administrar una farmacoterapia para suprimir la producción en la médula de glóbulos rojos y plaquetas como reemplazo de la flebotomía como la hidroxiurea; es el fármaco quimioterapéutico mielosupresor que se usa con más frecuencia para la PV, y se administra por vía oral. Ayuda a reducir tanto la concentración de hematocrito como el conteo de plaquetas.<sup>(30)</sup>

### **Trombocitopenia inmune primaria**

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida sin una causa identificable. La patogenia de este cuadro es compleja, existiendo una desregulación de tipo humoral y celular que conduce a una trombocitopenia progresiva como consecuencia de defectos de producción y un incremento de la destrucción de las plaquetas. Especialmente los adultos pueden presentar un riesgo hemorrágico que requiere intervención médica y, además, la calidad de vida de los enfermos se encuentra deteriorada. El hecho de que la presentación, las características y el curso clínico sean muy variables y heterogéneos conlleva que la toma de decisiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes sea particularmente difícil. En 2020 se publicaron las últimas recomendaciones de manejo de pacientes con PTI y fueron un hito por aunar todas las evidencias producidas en los últimos 10 años, que fueron testigos de cambios muy importantes en el manejo de estos pacientes.<sup>(31)</sup>

La terminología adoptada en este documento es consistente con la declaración de consenso del Grupo de Trabajo Internacional sobre PTI (ITP International WorkingGroup -ITP IWG-), publicada en 2009. La PTI se define como un recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9/L$  en ausencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia. Cuando la trombocitopenia se produce como consecuencia de otras condiciones que conlleven una destrucción de tipo inmune de estas células, tales como la presencia de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C (VHC), lupus eritematoso sistémico (LES), leucemia linfática crónica (LLC) o uso de determinados fármacos, se habla de trombocitopenia inmune secundaria. En cuanto a las fases, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico determina si la PTI se denomina como: De reciente diagnóstico, hasta 3 meses a partir de este, persistente, de 3 a 12 meses desde este, crónica, más de 12 meses después de este.<sup>(31)</sup>

### **Clasificación:**

- PTI recién diagnosticado o de diagnóstico reciente: aquellos casos que se encuentren en los tres primeros meses de evolución de la enfermedad.
- PTI persistente: aquellos casos con evolución entre 3-12 meses desde el diagnóstico. incluye a los pacientes que no alcanzan la remisión espontánea o no mantienen la respuesta completa luego de suspender la terapéutica propuesta.
  - PTI crónica: aquellos casos con evolución mayor de 12 meses.
  - PTI severa: aquellos casos que debutan con manifestaciones hemorrágicas severas y necesitan la utilización de esquemas de tratamiento intensivos constantemente

### **Diagnóstico:**

- Trombocitopenia aislada, recuentos plaquetarios menores a  $100 \times 10^9/L$
- Sistema megacariopoyético íntegro o hiperplástico
- Sistema eritropoyético y granulopoyético íntegro.
- Exclusión de otras causas de trombocitopenia

Las respuestas a la terapia se pueden definir como: respuesta, si se ha llegado a un recuento de plaquetas  $>30 \times 10^9/L$  que al menos haya duplicado el recuento basal. Respuesta completa, si se alcanzan valores  $>100 \times 10^9/L$  y no respuesta, con recuentos  $<30 \times 10^9/L$  o menos de un aumento del doble de la cifra basal.

Adicionalmente, se considera PTI grave aquella patología que cursa con síntomas hemorrágicos suficientes para indicar tratamiento, lo cual ocurre típicamente con recuentos de plaquetas  $<20 \times 10^9/L$ . La denominación de PTI refractaria se refiere a la ausencia primaria de respuesta (o recaída) a la esplenectomía y adicionalmente es grave si se asocia con un sangrado o riesgo de sangrado que requiera terapia.<sup>(32)</sup>

Aunque la adopción de esta terminología ha permitido establecer un marco estandarizado en el que interpretar los datos de los diferentes estudios, existen diversas limitaciones, por lo que en la actualidad se está trabajando para acometerlas en futuros documentos de consenso:<sup>(33,34)</sup> Teniendo en cuenta que, en la actualidad, se emplean diferentes líneas terapéuticas en segundas y posteriores líneas que no necesariamente incluyen esplenectomía, debe revisarse la denominación de PTI refractaria. La diferenciación entre las fases de PTI es artificial y, claramente, no refleja diferencias establecidas en cuanto a comportamientos fisiopatológicos diversos. Durante la última década, la disponibilidad de nuevas terapias médicas ha revelado la posibilidad de que se produzcan respuestas mantenidas una vez retirada la medicación, denominadas respuestas libres de tratamiento, cuya definición todavía no ha sido consensuada, lo que debe llevarse a cabo con datos que respalden su validez. De este modo, se podría aspirar a la inclusión de un nuevo objetivo terapéutico en los ensayos e incluso en la práctica clínica.<sup>(35)</sup>

## LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad maligna primaria del tejido linfoide caracterizada por la presencia de un pequeño número de células tumorales, generalmente menos del 1 %, nombradas células de Reed-Sternberg (CRS) y linfocítico - histiocíticas (L&H), que se acompañan de un importante infiltrado celular inflamatorio polimorfo compuesto por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos; un grado variable de fibrosis y borramiento de la arquitectura ganglionar normal.<sup>(36)</sup> El diagnóstico del LH es histopatológico, mediante biopsia por escisión de un ganglio linfático o tejido extraganglionar, aunque en este último caso es aconsejable realizar también una biopsia de un ganglio, excepto cuando no hay la menor duda.<sup>(36)</sup>

La clasificación de la OMS del 2008 y la nueva del 2016 conservan lo propuesto en 1997 en dos tipos: linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y linfoma de Hodgkin clásico, que a su vez se divide en esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y rica en linfocitos. Los cuatro subtipos del LH clásico difieren en sus características clínicas, patrón de crecimiento, fibrosis, composición del entorno celular, número y grado de atipia de las células de Reed-Sternberg y la frecuencia de infección por virus de Epstein-Barr. Sin embargo, el inmunofenotipo de las células tumorales es igual en las cuatro variantes, no así para el subtipo linfocítico nodular.<sup>(32)</sup> El LH clásico representa aproximadamente el 95 % de todos los casos de LH y la mayoría de los casos tienen expresión de CD30 y CD15 pero no CD45. El LH ha evolucionado de ser una enfermedad fatal a una de las neoplasias con mayores posibilidades de cura. Más del 75 % de todos los pacientes adultos con diagnóstico reciente se pueden curar con quimioterapia combinada o radioterapia (RT). La mortalidad por la enfermedad ha tenido un descenso mucho más rápido que cualquier otro cáncer durante las últimas cinco décadas. En la actualidad la tasa de supervivencia relativa al año es alrededor de 92 %; a los 5 años y 10 años de 86 % y 80%, respectivamente. Esto se debe al avance en los métodos de estadificación y el reconocimiento de los factores pronósticos, a la utilización de drogas más efectivas, a la determinación de los campos de RT más exactos y perfeccionados, a las combinaciones más racionales de las diversas modalidades terapéuticas y a la mayor posibilidades de tratar las complicaciones que se observan durante o después del tratamiento, así como al desarrollo de ensayos clínicos cooperativos. En los últimos 30 años los avances en el tratamiento del LH han logrado la curación en alrededor del 75-80 % de los enfermos, con quimioterapia estándar o con la combinación de esta y RT, pero los mayores problemas están dados por la toxicidad de los tratamientos, por lo tanto el principal objetivo de los protocolos actuales de tratamiento es conseguir la curación del pacientes con menos efectos secundarios.<sup>(37)</sup>

Aunque globalmente los resultados del tratamiento son positivos, existe alrededor del 15 % de casos con estadios avanzados que realizan alguna recaída y solo el 50 % de ellos logra una segunda remisión. En los pacientes mayores de 60 años los resultados del tratamiento son más desfavorables. La caracterización de los pacientes con LH es vital para precisar la aparición de las complicaciones, las secuelas y su relación directa con los tratamientos empleados y también los factores de riesgo para su aparición. Esto permite trazar estrategias que contribuyen a mejorar la sobrevida de los pacientes.<sup>(37)</sup>

El 75 % de todos los pacientes recién diagnosticados con el linfoma de Hodgkin en adultos pueden curarse con quimioterapia de combinación y radioterapia. Se necesita de una cuidadosa determinación del estadio y del tratamiento a seguir llevada a cabo por un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer para determinar el tratamiento óptimo para este tipo de paciente. La tasa de mortalidad del linfoma de Hodgkin en adultos ha tenido un descenso mucho más rápido que cualquier otro cáncer, debido a los excelentes resultados logrados mediante la radioterapia, la inmunoterapia moderna y una quimioterapia combinada eficaz.<sup>(37)</sup>

El esquema de poliquimioterapia ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) se mantiene como el estándar de oro en casi todas las situaciones de LH. La radioterapia de campos extensos se usa cada

vez menos. Recomendándose RT técnica de campo afecto generalmente con dosis que no exceden los 36 Gy de forma general.<sup>(38)</sup>

#### Pilares del tratamiento:

- Mayor utilización de los factores pronósticos para la decisión de la terapéutica.
- Menor utilización de la laparotomía y linfografía en la estadificación, mayor confianza en las técnicas imagenológicas.
- Mayor utilización de la quimioterapia en estadios localizados.
- Reducción de la toxicidad de los tratamientos: menor número de ciclos de poliquimioterapia, combinaciones de drogas con menor toxicidad, reducción de los campos y la dosis de irradiación.
- Utilización de esquemas intensivos y de altas dosis de quimio-radioterapia con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>(39,40)</sup>

#### Linfoma no hodgkin

Los Linfomas no hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de cánceres linfoproliferativos que tienen diferentes modelos de comportamiento y diversas respuestas al tratamiento. Al igual que el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin se origina generalmente en los tejidos linfoides y puede diseminarse a otros órganos. Sin embargo, el LNH es mucho menos previsible que el linfoma de Hodgkin y tiene una mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares. El pronóstico depende del tipo histológico, el estadio y el tratamiento.<sup>(41)</sup>

Los LNH se pueden dividir en tres grupos de acuerdo a sus pronósticos: los linfomas indolentes, agresivos y muy agresivos. Los tipos de LNH de rápido crecimiento, tienen una historia clínica natural más corta, pero un número significativo de estos pacientes puede curarse con regímenes intensivos de quimioterapia de combinación. En general, con tratamientos modernos para pacientes con LNH, la supervivencia general a cinco años es de aproximadamente 50 % a 60 %. Entre 30 % y 60 % de los pacientes con LNH agresivo o muy agresivo pueden curarse.<sup>(41)</sup>

El diagnóstico de los Linfomas no Hodgkin es siempre histopatológico mediante la coloración con hematoxilina-eosina. Debe realizarse a través de la biopsia quirúrgica del ganglio linfático o sitio extranodal sospechoso para así evaluar la arquitectura nodal y el tipo celular. Este diagnóstico histológico se complementa con la inmunohistoquímica para determinar el origen. La BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina) no es concluyente.<sup>(41)</sup>

Los LNH se pueden dividir en tres grupos de acuerdo a sus pronósticos: los linfomas indolentes, agresivos y muy agresivos. Los tipos de LNH de rápido crecimiento, tienen una historia clínica natural más corta, pero un número significativo de estos pacientes puede curarse con regímenes intensivos de quimioterapia de combinación. En general, con tratamientos modernos para pacientes con LNH, la supervivencia general a cinco años es de aproximadamente 50 % a 60 %. Entre 30 % y 60 % de los pacientes con LNH agresivo o muy agresivo pueden curarse.<sup>(42)</sup>

La anamnesis va encaminada a la búsqueda de síntomas B y factores predisponentes. Se debe realizar un examen físico cuidadoso, con atención a todas las cadenas ganglionares periféricas, bazo, hígado y anillo de Waldeyer además evaluación del estatus performance. La clasificación del linfoma no Hodgkin puede ser muy confusa (incluso para los médicos) debido a que existen muchos tipos y a que se han usado varios sistemas diferentes. El sistema de clasificación más reciente es el de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés). El sistema de WHO agrupa a los linfomas según la apariencia de éstos bajo un microscopio, las características cromosómicas de las células del linfoma, y la presencia de ciertas proteínas en la superficie de las células. Los tipos de linfomas más comunes se presentan a continuación de acuerdo a si son linfomas de células B o T. En este documento no se discuten algunas formas poco comunes de linfoma no Hodgkin.<sup>(40)</sup>

El linfoma no Hodgkin (NHL) es uno de los cánceres más comunes; representando alrededor de 4 % de todos los cánceres. Los cálculos más recientes de la Sociedad Americana Contra El Cáncer en cuanto al linfoma no Hodgkin indican que para el 2026: Aproximadamente 69 740 personas serán diagnosticados con linfoma no Hodgkin. Esto incluye tanto adultos como niños. Aproximadamente 19,020 personas morirán debido a este cáncer. El riesgo promedio del estadounidense de padecer linfoma no Hodgkin durante la vida es de alrededor de 1 en 50. El riesgo de cada persona puede verse afectado por ciertos factores de riesgo que se indican en la siguiente sección.<sup>(42,43)</sup>

Las tasas de mortalidad para el linfoma no Hodgkin han ido disminuyendo desde fines de la década de los años 90. Aunque algunos tipos de NHL se encuentran entre los cánceres infantiles más frecuentes, más del 95% de los casos ocurre en los adultos. Los tipos de NHL vistos en niños son a menudo muy diferentes a los vistos en los adultos. Para obtener más información, consulte nuestro documento Linfoma no Hodgkin en niños.<sup>(44)</sup> Aunque el NHL puede ocurrir a cualquier edad, alrededor de la mitad de los pacientes tienen más de 65 años. El riesgo de padecer linfoma no Hodgkin aumenta durante el transcurso de la vida. El envejecimiento de la

población de las personas que viven en los Estados Unidos probablemente contribuya a un aumento en los casos de linfoma no Hodgkin durante los próximos años.<sup>(45)</sup>

### Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia mieloide aguda constituye una afectación neoplásica a las células madre hematopoyéticas donde se manifiesta una sobreproducción clonal de las mismas. Se considera un grupo heterogéneo de enfermedades.<sup>(46)</sup>

Se ha propuesto como factores desencadenantes de la enfermedad quimioterapias anteriores, exposición química a alguna sustancia o simplemente mutaciones genéticas idiopáticas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se centran en lo fundamental en las afectaciones a la línea germinativa hematopoyética. Sin embargo se han documentados casos donde existen rasgos clínicos extramedulares como sarcomas mieloides y leucemia cutánea.<sup>(46)</sup>

El diagnóstico de esta entidad se sustenta en un pilar importante para el accionar médico. Pilar que a su vez es aplicable en cualquier situación patológica. El estudio de muestras de médula ósea constituye el elemento esencial. Implica la cuantificación de las células así como el análisis de sus componentes estructurales. El estudio del genoma, en especial sus modificaciones son uno de los puntos claves del estudio.<sup>(47)</sup>

Solo un recuento superior al 20 % perteneciente a los balastos o alteraciones genéticas es suficiente para diagnosticar la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud en sus directrices reconoce 6 tipos de Leucemia Mieloide Aguda: Leucemia Mieloide Aguda con anomalías genéticas recurrentes, con cambios relacionados con la mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento, sin otra especificación, sarcoma mieloide y proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down.<sup>(47)</sup>

A nivel mundial, el 80 % de los casos de Leucemia Mieloide Aguda se manifiesta en adultos. Sin embargo en los infantes representa el 33 % de las neoplasias. El tratamiento incluye 2 tipos de terapias: terapias de inducción inicial y terapia posterior a remisión. El objetivo que persigue la primera es lograr una remisión completa. Sin embargo la segunda intenta detener el avance de una recaída patológica. El estado funcional del paciente constituye el elemento clave a tener en cuenta para dar inicio a los protocolos de tratamiento. Por otra parte el estado biológico de la enfermedad y objetivos de paciente son directrices a tener en cuenta. Sin embargo aproximadamente 1/3 de los pacientes tratados necesitan nuevas intervenciones por recaídas. El avance significativo en la esfera investigativa y del conocimiento sobre el estudio del genoma humano ha hecho posible subclasificar la Leucemia Mieloide Aguda en distintos grupos. Cada grupo cuenta con características específicas basadas en el inmunofenotipo. Ha garantizado una mejor clínica-patológica así como la búsqueda de tratamientos certeros que son definidos en los distintos Protocolos Nacionales.<sup>(47)</sup>

Cada día se destacan más el uso de anticuerpos monoclonales. El Blinatumomab como fármaco para la preparación previa del paciente candidato para trasplante. El mismo tiene como mecanismo la estimulación de las células linfocitarias T para centrar su acción sobre los linfocitos B. La quimioterapia es el medio terapéutico más utilizado en cualquier proceso neoplásico. Específicamente, en la Leucemia Mieloide Aguda solo se aplica en pacientes que clínicamente presentan características que les permite sobrepasar el tratamiento. Es conocida como terapia 7 + 3. Se infunde citarabina por 7 días pero previamente se hace un ciclo de 3 días de daunorrubicina (antraciclina). Los resultados han expuestos una mejora considerable en el 80 % de los pacientes con pronóstico favorable y en un 60 % para los intermedios. Esta terapia ha sido mejorada con la introducción de nuevos fármacos tales como Gemtuzumab ozogomicina lo que ha disminuido el riesgo de recaída.<sup>(48)</sup>

En revisiones se han expuesto los beneficios de dos nuevos fármacos que comenzaban a combinarse con la quimioterapia clásica (7+ 3). Vosaroxin se considera un efector superior a las antraciclina tradicionales (daunorrubicina). Por su parte, Volasertib, induce una maduración acelerada y la posterior muerte de las células mieloblásticas cancerígenas.<sup>(46)</sup>

En el Instituto de Hematología e Inmunología de nuestro país se realizó un estudio basado en el uso de la antraciclina. Expuso la probabilidad de supervivencia mayor en el grupo de edades de 50-59 con un 80 %, en comparación con los jóvenes. Sin embargo el grupo sobresaliente manifestaba una recaída a los 27 meses después del tratamiento. Los autores consideran que, independientemente que la edad es un factor importante a tener en cuenta en muchas entidades patológicas, en la leucemia mieloide aguda pudiera no llegar a ser un fuerte determinante.<sup>(46)</sup>

Las quimioterapias citotóxicas son utilizadas en pacientes con posibilidades de recaída. Sin embargo, la morbilidad es elevada cuando se intenta eliminar por completo el índice de reincidencia. El complejo FLT3 es un potente inductor de la maduración celular en la médula ósea. Por su parte en condiciones patológicas, constituye un arma de doble filo si su secuencia genética está alterada como en el 30 % de los casos de Leucemia Mieloide Aguda. De esto se desprende la acción del inhibidor del FLT3, que aunque aún se encuentran en fase de ensayos clínicos, muestran resultados alentadores.<sup>(47,48)</sup>

Nuestra economía expone notables mecanismos regulatorios para el control interno. Destaca los puntos de control del desarrollo celular como los medios que las células mieloblásticas cancerosas utilizan para evadir los reguladores del Sistema Inmune. Sobre esta base se han desarrollado inhibidores potentes que inducen

respuestas inmunitarias breves pero efectivas. Al igual que el anterior se encuentran en fase de ensayos clínicos. El alemtuzumab se considera un anticuerpo sintético para el tratamiento. Centra su acción en la inducción de la muerte celular con participación de anticuerpos y del sistema de complemento. En otras palabras se basa en la eliminación de las células cancerosas en la periferia. Estos estudios en fase de ensayo clínico indican que los esfuerzos por mejorar los protocolos de tratamiento no cesan. Sin embargo, estos proyectos se centran fundamentalmente en adultos.<sup>(49)</sup>

### Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple (MM) está caracterizado por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas que en la mayoría de los casos produce una proteína monoclonal. Esta proliferación en la médula ósea frecuentemente invade el hueso adyacente, produce destrucción del esqueleto, y provoca dolores óseos y fracturas. Además, otros rasgos importantes son la anemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal.<sup>(50)</sup>

La incidencia es de aproximadamente 4 a 5 x 100 000, con mayor incidencia en la población negra, y la edad promedio al diagnóstico es de 65 años (solo 3 % de los casos son menores de 40). En los últimos años hay un aumento de los casos, lo cual parece relacionado con el diagnóstico más precoz. En más de 70 % de los casos se presenta una anemia normocítica normocrómica. El 98 % de los casos tiene una paraproteína sérica o urinaria al momento del diagnóstico. La electroforesis de proteínas muestra un pico monoclonal en 80 % de los pacientes, hipogammaglobulinemia en aproximadamente 10 % y es de apariencia normal en el resto. La inmunoelectroforesis en el suero evidencia una paraproteína IgG en 53 %, IgA en 20 %, cadenas ligeras solamente en 17 %, IgD en 2 % y una gammapatía biclonal en 1 %, y 7 % no tiene paraproteína sérica.<sup>(51)</sup>

Los estudios en orina evidencian una paraproteína en 75 % de los pacientes. El estudio de cadenas ligeras muestra una relación kappa/lambda de 2:1. En el medulograma y la biopsia de médula las células plasmáticas pueden representar desde 10 % hasta 100 % de las células nucleadas. Los estudios radiológicos del esqueleto evidencian lesiones en más del 80 % de los casos que pueden ser las características lesiones osteolíticas en sacabocados, osteoporosis y fracturas. Los huesos más afectados son las vértebras, el cráneo, la jaula torácica, la pelvis y la región proximal del fémur y el húmero.<sup>(52)</sup>

La hipercalcemia y el aumento de la creatinina pueden detectarse en 20 % de los casos al diagnóstico.

#### Criterios diagnósticos:

Los criterios mínimos para el diagnóstico de MM son: Más de 10 % de células plasmáticas en la médula ósea. Presencia de una paraproteína en el suero (generalmente mayor de 3 g/dL). Presencia de una paraproteína urinaria  $\frac{3}{4}$  Lesiones osteolíticas Se requiere el criterio 1 y al menos uno de los otros tres. Estos datos no deben estar relacionados con: carcinoma metastásico, conectivopatía, linfomas o infección crónica. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la gammapatía monoclonal de causa desconocida y con el mieloma latente.<sup>(52)</sup>

En el momento actual las opciones terapéuticas para los pacientes con MM sintomáticos van desde pulsos de dexametasona, con o sin talidomida, la quimioterapia convencional y las altas dosis de quimioterapia con trasplante de células hematopoyéticas (TCH). La decisión del tratamiento depende de la edad, el estado general del paciente y de la opinión o preferencia del paciente. Las 5 estrategias actuales en la terapéutica del MM son las siguientes:

- Altas dosis de corticosteroides (dexametasona o metilprednisolona)
- Talidomida (sola o combinada con altas dosis de dexametasona)
- Quimioterapia convencional: VAD, melfalan/prednisona, ciclofosfamida/prednisona, VMCP, MOAP,
- TCH, autólogo o alogénico, de células progenitoras de sangre periférica
- Inhibidores del proteosoma (bortezomid) Recomendaciones
- Si el paciente es menor de 60 años y existe la posibilidad del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica es recomendable tratamientos de inducción que no contengan agentes alquilantes como el esquema VAD.
  - Si el paciente es menor de 50 años debe valorarse la posibilidad del trasplante alogénico y realizarse estudio HLA.
  - En los pacientes mayores de 60 años y los pacientes que no tengan criterios para el TCH autólogo, el esquema recomendado es el de melfalan/prednisona. Esto no es estricto y depende del estado del enfermo.
  - Los pacientes con daño renal deben ser tratados con VAD, altas dosis de dexametasona o dexametasona-talidomida. El tratamiento de inducción se mantendrá como mínimo 6 meses, hasta obtener una respuesta terapéutica catalogada como favorable.

En un esquema similar al VAD. Se reporta 60-70 % de respuestas. Dentro de las ventajas que se le señalan están la administración fácil, ausencia de toxicidad hematológica, utilizable en pacientes viejos o aquellos con estado general malo, eliminación de los alquilantes. Es recomendada en los pacientes que tienen contraindicación

para la quimioterapia citotóxica, tienen una pancitopenia severa o que requieran una radioterapia extensa. Es útil como terapia inicial en pacientes con que se presentan con daño renal.<sup>(52)</sup> Pulsos de metilprednisolona: 2 g 3 veces/semana durante cuatro semanas como mínimo. Se reportan menos toxicidad que la dexametasona.

La Talidomida ha mostrado efecto en pacientes al debut y en recaída. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero se considera que en el mismo interviene una actividad anti-angiogénica, la interferencia con las moléculas de adhesión y la liberación de citocinas. Se administra por vía oral diariamente (dosis habitual 5 0-200 mg/día). Ha sido combinada con las altas dosis de dexametasona y se ha reportado 70-80 % de respuestas. Dosis: talidomida 50-200 mg /día, dexametasona 40 mg/día/ppr v/o, días 1-4 (o 1-4, 9 - 12, 17-20) cada 28 días. Se evalúa su combinación con quimioterapia convencional. Hay estudios que utilizan un esquema MPT (melfalan 4 mg/m<sup>2</sup> por v/o, x 7 días x mes; prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> por v/o x 7 días x mes; talidomida 100 mg/día, por v/o, y reporta resultados similares al TCH autólogo.<sup>(53)</sup>

Los efectos tóxicos fundamentales son: sedación, constipación, neuropatía periférica y trombosis venosa profunda. No tiene o es mínima la toxicidad hematológica. La quimioterapia convencional del MM utilizando agentes alquilantes prolonga la sobrevida entre 26 y 46 meses, observándose una respuesta en 60 % de los casos, variando la respuesta de acuerdo al estadio. Sin embargo, en la actualidad muchos pacientes comienzan con esquemas no-alkilantes con el objetivo de eliminar la exposición inicial a estas drogas, previos al TCH en el cual se utilizaran altas dosis de las mismas. El esquema VAD es efectivo en 60-80 % de los casos y es el esquema no-alkilante de elección en pacientes candidatos a TCH, pacientes con daño renal y pacientes en los que se requiera una respuesta rápida.<sup>(54,55)</sup>

### Aplasia Medular

La aplasia medular (AM) o anemia aplásica es un síndrome clínico caracterizado por pancitopenia y una medula ósea con marcada reducción de la celularidad, sin evidencias de infiltración tumoral, síndrome mielodisplástico (SMD) o incremento de reticulina. La anemia aplásica es una entidad específica que refleja una deficiencia primaria de células progenitoras hematopoyéticas (stem cells) que provocan una aplasia o hipoplasia de la médula ósea y pancitopenia. El término “fallo de la médula ósea o fallo medular” es un término más abarcador que describe la pancitopenia producida por una variedad de mecanismos como por ejemplo el reemplazo del tejido medular por infiltración tumoral o por fibrosis, y los SMD en los cuales las células progenitoras hematopoyéticas son malignas y están presentes o incrementadas en número, pero no maduran.<sup>(56)</sup>

El término de “anemia aplásica” se utiliza desde hace más de 90 años y muchos consideran que es inadecuado debido a que el cuadro se define por pancitopenia y no por anemia solamente. Además, la anemia tiene menos repercusión en la morbi/mortalidad que la neutropenia o trombopenia, que también están presentes. Al momento del diagnóstico de la AM debe buscarse una posible causa subyacente, al igual que evidencias de un clon de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) acompañante o un clon citogenético anormal.<sup>(57)</sup>

La incidencia anual de la AM varía en las diferentes regiones geográficas. En EU y Europa es de aproximadamente 2-3 casos/millón de habitantes, pero es más frecuente en los países asiáticos. En Tailandia se reporta que es de 4/millón de habitantes en la capital y de 6/millón en áreas rurales; en Japón se señala una incidencia (basado en estudios retrospectivos) de 14/ millón de habitantes. Se considera que este incremento de la incidencia en países asiáticos se relaciona con factores medioambientales, tales como incremento de la exposición a tóxicos químicos, más que a factores genéticos debido a que esta incidencia no se observa entre las poblaciones asiáticas que viven en EU. No se conocen los datos exactos de incidencia anual en Suramérica y África, pero se considera que son similares a los países asiáticos.<sup>(57)</sup>

La AM es una enfermedad del adulto joven, pero ha sido reportada en todas las edades y se considera como una enfermedad de incidencia trifásica. Hay un pequeño pico en la infancia (entre 2-5 años), que pudiera estar relacionado con la presencia de las causas hereditarias. Una gran incidencia se observa en individuos de 20-25 años de edad, y hay otro pico de incidencia en personas mayores de 55 - 60 años. Algunos señalan que esto último probablemente se relacione con la inclusión de casos de SMD diagnosticados como AM.<sup>(58)</sup>

La AM puede ser de causa congénita o, mucho más frecuente, adquirida. La principal etiología de la AM adquirida es la exposición a una amplia variedad de drogas, sustancias químicas, radiaciones ionizantes y algunos virus. Algunas circunstancias específicas han estado fuertemente asociadas con aparición de la AM y quizás el cuadro más impresionante es el desarrollo de una anemia aplásica en pacientes sometidos a un trasplante de hígado ortotópico. La AM también puede ocurrir en pacientes con diversos trastornos inmunes y embarazo. En esta última situación es generalmente autolimitada y se resuelve con el parto, y no se conoce exactamente si la asociación es casual o si el embarazo tiene papel en el desarrollo de la AM. En la actualidad una gran cantidad de datos clínicos y de laboratorio apoya la hipótesis de que la mayoría de los pacientes con AM adquirida tienen un componente inmunológico responsable de la destrucción de las células progenitoras hematopoyéticas.<sup>(59)</sup>

Los diversos estudios que deben realizarse en un paciente con AM tienen como objetivos: Confirmar el diagnóstico, excluir otras causas posibles de pancitopenia con médula hipocelular, e excluir las causas hereditarias

de AM, el despistaje de una causa subyacente de AM adquirida, confirmar o excluir un clon citogenético o un clon de HPN.<sup>(59)</sup>

#### *Criterios diagnósticos de la AM*

**Clínicos:** Manifestaciones de fallo medular. Ausencia de historia o antecedentes familiares. Ausencia de hepato/esplenomegalia y adenopatías.

**Sangre periférica:** Pancitopenia, reticulocitopenia absoluta, células sanguíneas morfológicamente normales, en los eritrocitos puede observarse una macrocitosis ligera. Médula ósea profundamente hipocelular, con disminución de todos los elementos celulares hematopoyéticos, con espacios medulares compuesto fundamentalmente por grasa y elementos del estroma.<sup>(57)</sup>

Las células hematopoyéticas residuales son morfológicamente normales, pero pueden estar presentes algunos signos displásicos en la serie roja. Hay ausencia de infiltración maligna o fibrosis. Normalidad de los estudios citogenéticos y de HPN. La evolución clínica y el pronóstico de la AM son dependientes de la severidad de la enfermedad y de la edad. La estimación de la severidad también es fundamental en la decisión del tratamiento y el grado de la misma se basa en el hemograma y en los datos de la médula ósea.<sup>(58)</sup>

El 70 % de los pacientes con AMs o AMms, que no reciben un tratamiento exitoso, fallecen en el primer año. Los pacientes con AMms tienen una alta mortalidad y un riesgo más elevado de presentar complicaciones infecciosas mortales. El pronóstico también está influenciado por la edad y en cualquier grado de severidad de la AM, los resultados de la terapéutica y la evolución son mucho peores en los pacientes de mayor edad. Ha sido reportado que el porcentaje de sobrevida global a los 5 años de los pacientes con AMms, tratados con inmunosupresión, es de 49 % en pacientes < de 49 años, 40 % en pacientes entre 50 y 60 años y 21 % en pacientes > 60 años. Entre los casos de AM moderada el porcentaje de sobrevida global a los 5 años es 86 %, 72 % y 54 % en los grupos etáreos anteriores.<sup>(59)</sup>

El tratamiento de la AM adquirida debe encaminarse a tres objetivos: Eliminación o suspensión inmediata del probable factor o agente causal si se conoce o sospecha. Debe insistirse en eliminar la exposición tóxicos ambientales (solventes, pesticidas, etc.) y de medicamentos. Si al momento del debut el paciente tomaba varias drogas que pueden haber sido implicadas en el desarrollo de AM (aunque solamente se base en el reporte de un solo caso), todas estos medicamentos deben ser discontinuados y el paciente no debe tomarlos más, aunque se recupere de la AM. El tratamiento estándar de un paciente diagnosticado de AM es el TCH alogénico o terapéutica inmunosupresora (TIS). El TCH alogénico de un donante hermano HLA idéntico está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con aplasia medular severa (AMs) o muy severa (AMms). Con un donante hermano HLA idéntico, edad < 40 años (hay controversias con el límite superior de edad para el TCH).<sup>(60)</sup>

La TIS con una combinación de globulina anti-timocítica (GAT) o antilinfocítica (GAL) y ciclosporina-A (CsA) está indicada en los pacientes que son transfusión-dependiente y que no tienen un hermano donante para el TCH. El TCH con un donante no relacionado puede ser considerado como una medida terapéutica en pacientes jóvenes, sin hermano compatible y que no respondan a la inmunosupresión. Los niños con una AM no severa, con un donante hermano HLA idéntico, y que son transfusión-dependiente pueden ser considerados para el TCH en casos de no responder a la TIS.<sup>(60)</sup>

Es esencial que antes de iniciar el tratamiento específico (TCH o TIS) el paciente esté estable clínicamente en el sentido del control de los sangramientos y el tratamiento de las infecciones. Es peligroso administrar una terapéutica inmunosupresiva en presencia de una infección o un sangramiento incontrolado. Hay autores que recomiendan que en algunas situaciones es necesario proceder al TCH aun en presencia de infecciones activas, sobre todo fúngicas, debido a que es la vía más rápida de lograr la recuperación de los neutrofilos, única forma de evitar la progresión de la infección. La remisión espontánea en la AM es muy infrecuente y desde el punto de vista práctico el tiempo para iniciar el tratamiento específico debe ser el necesario para confirmar el diagnóstico, estabilizar la enfermedad, determinar la severidad, realizar el estudio HLA familiar y decidir la estrategia terapéutica. No se recomienda el uso de esteroides como terapéutica específica debido a su ineffectividad, acción favorecedora de las colonizaciones bacterianas y fúngicas y riesgo de sangramiento gastrointestinal en un enfermo con trombocitopenia severa. Igualmente los factores de crecimiento (FEC-G, EPOr) no deben ser utilizados en los pacientes diagnosticados recientemente, bajo la creencia errónea de que pueden estimular la médula y lograr la curación. Los pacientes con AM deben seguirse evolutivamente durante toda la vida para monitorear una posible recaída o el desarrollo de un trastorno clonal.<sup>(59)</sup>

#### **Medicina transfusional**

La transfusión de sangre es una forma simple de trasplante de un órgano. La sangre (el órgano) se transfiere de un donante a un paciente para corregir temporalmente una deficiencia o la alteración de una función.<sup>(60)</sup>

Tanto el órgano como el paciente deben ser rigurosamente examinados para asegurar compatibilidad. El trasplante sólo está indicado cuando hay anormalidades específicas y se espera que el paciente-receptor sea

beneficiado con el procedimiento. Una transfusión puede transmitir enfermedades infecciosas y puede producir rechazo con complicaciones serias para el receptor.<sup>(60)</sup>

La medicina transfusional constituye un componente integral de la práctica de la cirugía ortopédica. Aunque la medicina transfusional cubre todos los aspectos relativos a la administración de sangre y de sus componentes, su característica más importante para el cirujano ortopédico práctico es el control de la hemoglobina (Hb). El control adecuado de la Hb requiere que el cirujano conozca las prácticas transfusionales, las ventajas y desventajas de las diferentes posibilidades para el control de la Hb, y las estrategias para evitar la necesidad de administración de sangre.<sup>(60)</sup>

Se han identificado varios cientos de sistemas antigénicos en los hematíes, pero sólo algunos de ellos (menos de 12) son los responsables de la mayor parte de las reacciones aloinmunitarias transfusionales. Aunque la significación clínica de los diferentes sistemas antigénicos eritrocitarios se conocen desde hace más de 100 años, el conocimiento del significado funcional de muchos de estos sistemas es mucho más reciente. Por ejemplo, las proteínas antigénicas de grupo sanguíneo son responsables de la integridad estructural de la membrana del hematíe y también del transporte de sustancias a través de la misma, actúan como receptores para diversos componentes del complemento, presentan propiedades de adhesión y muestran actividad enzimática. En la actualidad, las pruebas pretransfusionales determinan de manera rutinaria la presencia o ausencia de los principales antígenos de grupo sanguíneo, así como de sus anticuerpos.<sup>(60)</sup>

Los antígenos de grupo sanguíneo A y B aparecen expresados desde el nacimiento. El fenotipo de grupo sanguíneo O se debe a la ausencia de actividad de transferasa, que añade una molécula inmunodominante de acetilgalactosamina o de galactosa a los antígenos eritrocitarios A y B, respectivamente, que aparecen expresados en grandes cantidades. Tras los primeros años de vida, las personas sanas desarrollan isoaglutininas circulantes frente a los antígenos A o B de los que carecen. La expresión de los antígenos A y B constituye el factor principal que determina las prácticas de transfusión de hematíes. Se están realizando estudios para evaluar el uso de la actividad enzimática con objeto de convertir la sangre de los grupos B y A en el fenotipo del grupo O, que es más frecuente.<sup>(62)</sup>

El Rh es el sistema antigénico más complejo y de carácter más inmunógeno de todos los sistemas antigénicos relacionados con los grupos sanguíneos. Está constituido por casi 50 antígenos, incluyendo los antígenos principales D, C, c, E y e. Los antisueros frente al antígeno D dan lugar a la aglutinación del 85 % de los eritrocitos del ser humano. En ausencia de inmunización por transfusión o embarazo, no se detecta de manera rutinaria la presencia de anticuerpos frente al sistema Rh; sin embargo, es necesario el estudio rutinario de las muestras de sangre para descartar la presencia del antígeno D debido a su inmunogenicidad y a su asociación con la enfermedad hemolítica Rh del recién nacido. Aunque los eritrocitos que carecen de antígenos Rh (fenotipo Rhnull) son estomatocitos, y la enfermedad Rhnull se asocia a anemia hemolítica, todavía no se ha determinado con precisión la función de los antígenos Rh.<sup>(62)</sup>

Además de los sistemas ABO y Rh, los sistemas antigénicos eritrocitarios más importantes son los denominados Kell, Duffy, Kidd y MNS. Generalmente, los anticuerpos frente a estos antígenos aparecen tras tratamiento transfusional o después de una hemorragia feto-materna durante el embarazo. Los anticuerpos anti-Kell son relativamente frecuentes y pueden acelerar la eliminación de los eritrocitos transfundidos. La negatividad para los antígenos Duffy [Fy(a-b-)] es frecuente en las personas de raza negra. Los pacientes con este fenotipo pueden presentar aloanticuerpos que causan reacción hemolítica transfusional retardada. Los anticuerpos frente a los antígenos Kidd (anti-Jka y anti-Jkb) pueden ser difíciles de detectar durante las pruebas pretransfusionales y pueden dar lugar a una reacción hemolítica transfusional retardada. Los anticuerpos frente a los antígenos MNS pueden causar una hemólisis clínicamente significativa.<sup>(63)</sup>

Hasta el decenio de 1980, la transfusión sanguínea se contemplaba como una práctica relativamente carente de riesgos. En consecuencia, se administraban transfusiones de manera rutinaria antes de la cirugía a los pacientes cuyos niveles de Hb eran < 10 g/dl. Tras la aparición de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y teniendo en cuenta la morbilidad y mortalidad asociadas a otras infecciones relacionadas con la transfusión como la causada por el virus de la hepatitis C (VHC), se ha cuestionado la idoneidad de la transfusión rutinaria según los valores de la Hb. En el tratamiento del paciente quirúrgico con anemia, la principal consideración debe ser los posibles efectos inmunomoduladores y no los riesgos de infecciones víricas relacionados con la transfusión. Además, la capacidad de aporte de oxígeno de los hematíes transfundidos no es óptima, sobre todo cuando la transfusión se realiza con unidades de hematíes relativamente antiguas. Por tanto, el tratamiento transfusional se debe practicar según las siguientes pautas: Los pacientes sólo deben recibir los componentes necesarios para la corrección de una deficiencia específica, y el tratamiento debe perseguir el restablecimiento de los niveles funcionales del componente deficiente, más que la normalización de los valores analíticos. Los hematíes son transfundidos para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre más que para corregir la hipovolemia. En diversos estudios se ha demostrado que los pacientes con anemia crónica pueden evolucionar muy bien con niveles de Hb en el rango de 7 a 8 g/dl debido a que muestran diversos mecanismos compensadores que mantienen la oxigenación tisular en situaciones de anemia

crónica. Estos mecanismos son las modificaciones en la extracción y utilización tisular de oxígeno, así como las modificaciones en la curva de disociación del oxígeno secundarias a los cambios en el nivel eritrocitario de 2,3-bisfosfoglicerato, en la ventilación/perfusión pulmonar y en el gasto cardíaco. Este nivel de Hb es bien tolerado por los pacientes que presentan anemia crónica y que, por lo demás, son sanos; sin embargo, suele ser necesario el control de la Hb en los pacientes con cuadros de anemia aguda, enfermedad cardiopulmonar u otras enfermedades simultáneas. En los bancos de sangre hospitalarios existen diversos productos eritrocitarios, aunque en la mayor parte de los mismos no se almacena la sangre completa.<sup>(62)</sup>

Los hematíes concentrados constituyen el componente de elección para el tratamiento de la anemia aguda. Una unidad de hematíes concentrados está constituida por los eritrocitos de una unidad de sangre entera, sin la mayor parte del plasma de la misma. Los leucocitos presentes en una unidad de sangre pueden ser los responsables de diversos efectos adversos como la aloinmunización frente a HLA, la transmisión de virus relacionados con la inmunidad celular, enfermedad injerto contra huésped e inmunomodulación. Los hematíes lavados con múltiples pasos en suero salino pueden ser transfundidos a pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas frente a proteínas plasmáticas. Finalmente, los hematíes congelados pueden ser desgllicerolizados y así representar una fuente de tipos sanguíneos infrecuentes indicada en los pacientes para los que no existen unidades compatibles.<sup>(63)</sup>

Los intentos para conseguir sustitutos de los hematíes se han venido realizando desde hace cientos de años, aunque todavía no se han podido conseguir fuera de los ensayos clínicos. Hasta la epidemia causada por VIH, la gran disponibilidad de sangre procedente de donaciones y la existencia de servicios hospitalarios de transfusión hacían que la obtención de sustitutos artificiales tuviera una prioridad baja. El desarrollo de sustitutos sanguíneos ha dado lugar a una serie de problemas que limitan su utilidad. Por ejemplo, presentan una semivida intravascular corta ( $\leq 2$  días) en comparación con la duración de 120 días de los hematíes circulantes. Además, la ausencia de la membrana del eritrocito permite una rápida difusión del oxígeno desde la molécula de transporte hasta los tejidos adyacentes, lo que da lugar a una alteración en el mecanismo de autorregulación de la microvasculatura. En consecuencia, a medida que presentan constricción las arteriolas de segundo y tercer orden con objeto de modular los niveles tisulares excesivos de oxígeno, pueden aparecer situaciones de isquemia. Entonces, las moléculas de Hb atrapan fácilmente el óxido nítrico. Cuando este vasodilatador natural es captado por las grandes cantidades circulantes de Hb libre, aparece vasoconstricción y puede aumentar la presión sanguínea.<sup>(61)</sup>

En la sangre del ser humano se han identificado diversos agentes infecciosos. Aunque el riesgo de enfermedad asociada a la transfusión causada por estos agentes es desconocido en la actualidad, realmente existe la posibilidad de infección. No obstante, en los albores del siglo XXI la sangre utilizada en Estados Unidos es más segura de lo que lo ha sido nunca. Pruebas de detección genómicas para los patógenos relacionados con la transfusión Existen diversos factores que han contribuido al incremento en la seguridad de la sangre transfundida, como son las entrevistas detalladas para excluir los donantes de riesgo alto, la aplicación de medidas para la inactivación de los virus con cubierta lipídica, la monitorización de las tendencias de las enfermedades infecciosas y la aplicación de pruebas para la detección de agentes infecciosos específicos. En la actualidad, se realizan pruebas de detección para el virus de la hepatitis B (VHB), el VHC, el HTLV-1 y -2, así como el VIH-1 y -2.<sup>(62)</sup>

Las pruebas de detección han disminuido de manera significativa, aunque no han eliminado por completo, el riesgo de infección vírica debida a la transfusión. Existe un período de ventana durante el cual puede aparecer viremia sin anticuerpos o con concentraciones tan bajas de los mismos que son indetectables; durante estos períodos, los niveles circulantes del antígeno también pueden ser demasiado bajos como para ser detectados por las técnicas convencionales. Por tanto, se han utilizado diversas técnicas -como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la PCR con transcriptasa inversa, la reacción de cadena ligasa, la amplificación mediante secuencia de ácidos nucleicos y la amplificación mediante transcripción- para detectar las infecciones silentes en los pacientes.<sup>(62)</sup>

Los patógenos transmisibles descubiertos recientemente también pueden ser detectados mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (TAN), que permiten diferenciar los pacientes con anticuerpos positivos (p. ej., en el VIH neonatal) de los pacientes con infección activa, así como diferenciar las distintas cepas y detectar las infecciones asintomáticas. Se pueden obtener resultados falsamente negativos cuando la eliminación vírica es completa, cuando se produce una viremia subumbral, cuando los cebadores de la PCR se han obtenido a partir de las regiones menos conservadas del virus y cuando la sangre ha sido almacenada en condiciones que favorecen la degradación del material genómico del agente en cuestión. La sensibilidad de las pruebas con TAN es del nivel de 10218 g de ácidos nucleicos. La TAN se está utilizando en la actualidad tanto en Estados Unidos como en Europa continental para la detección de agentes infecciosos en grandes cantidades de plasma. La aplicación de estas pruebas a las donaciones individuales es teóricamente atractiva pero económicamente muy costosa.<sup>(64)</sup>

La incidencia de reacciones transfusionales hemolíticas es de aproximadamente 1/250 000-1 millón.

Aproximadamente, la mitad de los fallecimientos son atribuidos a incompatibilidad ABO debida a errores de carácter administrativo. Esta eventualidad es más frecuente en los casos atendidos fuera del laboratorio y se debe a la falta de conocimiento del grupo sanguíneo del paciente. Las reacciones transfusionales hemolíticas retardadas, que tienen lugar en aproximadamente 1 de cada 1 000 unidades, cursan con una disminución en la supervivencia de los hematíes y pueden aparecer enmascaradas como una anemia hemolítica de origen inmunitario.<sup>(64)</sup>

La incidencia es mayor en los pacientes que reciben transfusiones abundantes. Las reacciones transfusionales febriles constituyen el efecto adverso más frecuente asociado a la administración de sangre. Estas reacciones pueden ser debidas a la reacción entre los anticuerpos HLA del receptor y los leucocitos del donante, o bien pueden ser la consecuencia de la elevación en los niveles de citocinas en la unidad transfundida. Los pacientes con antecedentes de reacciones febriles deben recibir unidades de sangre en las que se hayan eliminado los leucocitos antes de su almacenamiento. Las reacciones anafilácticas transfusionales son más a menudo el resultado de la transfusión de anticuerpos IgE anti-IgA a receptores sin IgA. La deficiencia de IgA es relativamente frecuente. Para evitar estas reacciones es necesario someter a un lavado intenso a los productos sanguíneos celulares. La lesión pulmonar relacionada con las transfusiones puede ser debida a la presencia de HLA o de anticuerpos antineutrófilos en el plasma del donante. La gravedad de la reacción parece estar en relación con el estado cardiopulmonar global del paciente.<sup>(65)</sup>

La donación autóloga preoperatoria (DAP) ofrece varias ventajas como la ausencia de complicaciones infecciosas y de inmunomodulación, aunque el procedimiento no carece completamente de riesgos. El proceso de donación se puede acompañar de episodios sincopales o isquémicos. Además, la reinfusión de unidades autólogas también puede dar lugar a la aparición de efectos adversos, sepsis, sobrecarga volumétrica y reacciones transfusionales hemolíticas, causadas por el mismo tipo de error administrativo que complica las transfusiones alogénicas. Debido a que los pacientes en buen estado de salud pueden requerir semanas para la regeneración de la sangre perdida durante la DAP, estos pacientes suelen presentar niveles de Hb menores antes de la cirugía que antes de la DAP. Quizás el principal problema que conlleva este procedimiento es que muchas de estas unidades donadas no son utilizadas nunca. Casi la mitad de las unidades autólogas donadas en el contexto de la artroplastia total no son transfundidas. La naturaleza compleja del procedimiento de DAP puede no presentar una buena relación coste-eficiencia.<sup>(65)</sup>

## CONCLUSIONES

El artículo ofrece una visión integral y actualizada sobre la sangre y sus enfermedades. Este recurso es esencial para profesionales de la salud y estudiantes. Promoviendo un enfoque basado en evidencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diaz J., García J, Diaz M. Factores de riesgo asociados a la anemia ferropénica en niños menores de dos años, Revista Electrónica Medimay Oct-Dic [Internet] 2020 [Citado], Vol. 27, número 4: 521 - 530. Disponible en: 568.pdf
2. Auerbach M, Gafter-Gvilli N, Macdougall IC. Intravenous iron: A framework for changing the management of iron deficiency anemia. *Lancet Haematol.* 2020;7: 2342-2350.
3. WHO Global Anemia estimates. [consultado 30 Nov 2022]. Disponible en: [https://1.www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia\\_in\\_women\\_and\\_children](https://1.www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children)
4. Petry N, Olofin I, Hurrell RF, Boy E, Wirth JP, Moursi M, et al. The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. *Nutrients.* 2016;8:E693. <https://doi.org/10.3390/nu8110693>
5. López D. Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico, revisión descriptiva; *Arch Med (Manizales)* [Internet]. 2021 [Citado]; 21(1):165-181. Disponible en: <https://doi.org/10.30554/archmed.21.1.3659.2021>
6. Marchi G, Busti F, Zidanes AL, Vianello A, Girelli D. Cobalamin deficiency in the elderly. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020; 12(1): e2020043. doi: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2020.043>
7. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayo E, Cura-Gonzalez I, Martín-Fernández J, Riesgo-fuertes R, Garrido-elustondo S, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open.* 2020; 10: e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687

8. Means Jr RT, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. UpToDate. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency/print/2/>

9. Means Jr RT, Fairfield KM. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. UpToDate. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>

10. Krezelewski D, Catt L. Prescribing Interface Advisor In consultation with Dr Moorby - Haematologist Sherwood Forest Hospital. Vitamin B12 treatment guideline. (Nottinghamshire Area Prescribing Committee) NHS; November 2018 Review November 2021.

11. Glader B, Means RT. Diagnosis and management of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. [Internet]. UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency?sectionName=EPIDEMIOLOGY&topicRef=5927&anchor=H143332893&source=see\\_link#H143332893](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency?sectionName=EPIDEMIOLOGY&topicRef=5927&anchor=H143332893&source=see_link#H143332893)

12. Bardón Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, Velasco P, Benítez D, Ruiz-Llobet A, et al; en representación del grupo de trabajo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Update of the Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(3): 95-103.

13. Román-Hernández C, Bonet-de Luna C. Déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: la peregrinación del chico con color. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18: 349-54.

14. Bello-Gutiérrez P, Mohamed-Dafa L. Déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015; 17: 361-8.

15. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371: 64-74

16. Martínez L, Villegas J, Herrera L, Correa M, Gálvez K, Hernández A, et al. Caracterización de pacientes con anemia de células falciformes en Medellín, Colombia. *Medicina Interna de México* [Internet]. 2022 [acceso: 23/10/2024]; 38(5):1012-1018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2022/mim225e.pdf>.

17. Marcheco Teruel B, Suárez Besil B, Gómez Martínez M, Collazo Mesa T, Pérez Rodríguez J, García Heredia M, et al. Impacto del programa de prevención de anemia por hemáties falciformes en Cuba: 1982-2016. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2018 [acceso: 23/10/2024]; 8 (1). Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/440>

18. Nguenkep Kubong L, Cabral Nya Biapa P, Chetcha B, Yanou-Njintang N, Moor Ama VJ, Anatole Pieme C. Relationship between Higher Atherogenic Index of Plasma and Oxidative Stress of a Group of Patients Living with Sickle Cell Anemia in Cameroon. *Adv Hematol*. 2020; 2020: 9864371. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9864371>

19. Cruz VH, Rosales RS, Lores GM, Roque C, Rodríguez LY. Perfil lipídico y estado redox asociados al estado vaso-oclusivo en la anemia drepanocítica. *Rev Cubana Inv Biomed* [Internet]. 2022 [acceso: 23/10/2024]; 42(1):e2449. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2449>

20. Svarch E, Hernández P, Ballester JM. La drepanocitosis en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2004 [acceso: 23/10/2024]; 20(2): [aprox. 10p]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script>

21. Jackson ME, Baker JM. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Historical and Current State. *Clin Lab Med*. [Internet] 2021 [citado 2024 Sep 03]; 41(1):133-151. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494881/>

22. Amezcua Manuel. Enfermeras omitidas por la historia. *Index Enferm*. [Internet] 2021 [citado 2024 Sep 03]; 30(3): 277-278. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113212962021000200027](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113212962021000200027)

23. Tugcu AU, Ince DA, Turan O, Belen B, Olcay L, Ecevit A. Hemolytic anemia caused by non-D minor blood incompatibilities in a newborn. *Pan Afr Med J.* [Internet]. 2019 [citado 14 Abril 2024];33:262. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692740/>
24. Das S, Chakrabarty R, Zaman R. Immunohematological and clinical characterizations of mixed autoimmune hemolytic anemia. *Asian J Transfus Sci.* 2018;12: 99-104. [https://doi.org/10.4103/ajts.AJTS\\_105\\_17](https://doi.org/10.4103/ajts.AJTS_105_17)
25. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001143
26. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-51. OMS
27. Fernández-Delgado ND, Fundora-Sarraf TA, Macías-Pérez I. Policitemia Vera. Experiencias en el diagnóstico y tratamiento en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(1):77-90.
28. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Murielle R, et al.
29. Pegylated interferon  $\alpha$ -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood.* 2008; 112:3065-72.
30. Tefferi A. Annual clinical updates in hematological malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology.* 2011;86(3):292-301.
31. Cooper N, Cuker A, Bonner N, Ghanima W, Provan D, Morgan M, et al. Qualitative study to support the content validity of the immune thrombocytopenia (ITP) Life Quality Index (ILQI). *Br J Haematol.* 2021 Aug;194(4):759-66. PMID: 34263940.
32. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, Deuson RR. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol.* 2012 May;87(5):558-61. PMID: 22460421.
33. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol.* 2021 Feb 1;96(2):199-207. PMID: 33107998.
34. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 377(9763): 393-402. [PubMed: 20739054]
35. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-8.
36. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, Lulla PD, Wu MF, Ivanova A, ... & Savoldo B. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 10;38(32):3794-3804.
37. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol.* 2021 Feb 1;96(2):199-207. PMID: 33107998
38. Zinzani, P. L., Ramchandren, R., Santoro, A., Paszkiewicz-Kozik, E., Gasiorowski, R., Johnson, N. A., ... & Kuruvilla, J. (2022). Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood advances*, 6(2), 590-599.
39. Spinner, M. A., Sica, R. A., Tamaresis, J. S., Lu, Y., Chang, C., Lowsky, R., & Arai, S. (2023). Improved outcomes for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autologous transplantation in the era of novel

agents. *Blood Journal*, blood-2022018827.

40. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, Lulla PD, Wu MF, Ivanova A, ... & Savoldo B. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3794-3804.

41. Elghetany MT, Punia JN, Marcogliese AN. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Biology and Diagnostic Clues. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2021 [acceso 17/03/2022];41: 417-431. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304773/>

42. Rego YH, Noda G, Pita AMS. Características citomorfológicas de las alteraciones plaquetarias cuantitativas y su relación con otras alteraciones celulares. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020 [acceso 15/03/2022];36. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/992/1020>

43. Gouache E, Greze V, Strullu M, Saultier P, Fennetau O, Gandemer V, et al. Leukemia Cutis in Childhood Acute Myeloid Leukemia: Epidemiological, Clinical, Biological, and Prognostic Characteristics of Patients Included in the ELAM02 Study. *Hemasphere*. 2018 [acceso 15/03/2022];2(5):e141. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887005/>

44. Martínez F. Factores de riesgo de Leucemia en el Recién Nacido - Relaped. 2020 [acceso 24/03/2022];2020:1(2). Disponible en: <https://relaped.com/factores-de-riesgo-de-leucemiaen-el-recien-nacido/>

45. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Neoplásicas recibe alrededor de 700 nuevos casos de cáncer infantil. *INEN*. 2018 [acceso 24/03/2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/neoplasicas-recibe-alrededor-de-700-nuevos-casos-de-cancerinfantil/>

46. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur. Registro de cáncer hospitalario IREN - SUR, 2015. *IREN - SUR*. 2015 [acceso 24/03/2022]. Disponible en: <http://www.irensur.gob.pe/index.php/control-del-cancer/epidemiologia>.

47. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2016 [acceso 13/03/2022];374(23):2209-2221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276561/>

48. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012 [acceso 18/03/2022];150(2):264-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817890/>

49. Martínez-Leboráns L, Victoria-Martínez AM, Torregrosa-Calatayud JL, Alegre de Miquel V. Leukemia cutis: a report of 17 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 [acceso 18/03/2022];107(9):e65-e69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210518/>

50. Kristinson SY, Minter AR, Korde N, Tan E, Landgren O. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011 Jul; 11(6): 593-603.

51. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9; 117(23): 6063-73.

52. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28(2): 258-68.

53. Podar K, Tai YT, Hideshima T, Vallet S, Richardson PG, Anderson KC. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009 Mar;14(1):99-127

54. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and Monitoring of Oligosecretory Myeloma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):580-1.

55. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Apr 26;8(8):479-91
56. Surendran S, Adaikalakoteswari A, Saravanan P, Shatwaan IA, et al. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes Nutr* 2021; 13 (1): 1-35. doi: 10.1186/s12263-018-0591-9
57. Alpers DH, Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: The gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. *Biochimie* 2013; 95 (5): 989-94. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.12.006>
58. Elshinawy M, Gao HH, Al-Nabhani DM. Clinical and molecular characteristics of imerslund-gräsbeck syndrome: First report of a novel Frameshift variant in Exon 11 of AMN gene. *Int J Lab Hematol* 2021; 43 (5): 1009-15. doi: 10.1111/ijlh.13473
59. Kumbar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 915-926. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7
60. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Clínica*. [Internet] 2016 Mar 18;146(6):278.e1-278.e7. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012>
61. Blanco S, Frutos M, Carrizo L, Nogués N, Gallego SV. Establishment of the first platelet-donor registry in Argentina. *Blood Transfus*. 2020; 18 (4): 254-260.
62. Paredes V, Cuba J, Merino A. Conocimientos y actitudes hacia la donación voluntaria de sangre en estudiantes de una universidad pública de Lima-Perú. *Ágora Rev Cient*. 2021; 8 (1): 23-28.
63. MINSAL. Actualización sobre donación de sangre en Chile [Internet]. 2019 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/bases/arch1897.pdf>
64. WHO. Global status report on blood safety and availability 2018. Geneva: World Health Organization; [Internet] 2021. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051683>
65. Torrent-Sellens J, Salazar-Concha C, Ficapal-Cusí P, Saigí-Rubió F. Using digital platforms to promote blood donation: motivational and preliminary evidence from Latin America and Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (8): 4270.

#### FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Anelys García Salgado, Anadely Gámez Pérez, Elena López González.

*Curación de datos:* Anelys García Salgado, Anadely Gámez Pérez, Hanoi Mijares Medina.

*Análisis formal:* Anelys García Salgado, Anadely Gámez Pérez, Hanoi Mijares Medina.

*Investigación:* Anadely Gámez Pérez Anelys García Salgado, Hanoi Mijares Medina.

*Metodología:* Anadely Gámez Pérez, Elena López González, Hanoi Mijares Medina.

*Administración del proyecto:* Anelys García Salgado, Anadely Gámez Pérez, Elena López González.

*Supervisión:* Anelys García Salgado, Anadely Gámez Pérez, Elena López González.

*Validación:* Anadely Gámez Pérez, Hanoi Mijares Medina.

*Visualización:* Anelys García Salgado, Anadely Gámez Pérez, Hanoi Mijares Medina.