

100

PREGUNTAS

que debes conocer sobre

ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS
RARAS



Asociación de Pacientes de Enfermedades
Hematológicas Raras de Aragón

ISBN 978-84-09-05994-2

ASPHER ARAGÓN



100 PREGUNTAS QUE DEBES CONOCER SOBRE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS



Asociación de Pacientes de Enfermedades
Hematológicas Raras de Aragón

2018

CONTENIDO

PRÓLOGO	11
100 PREGUNTAS QUE DEBES CONOCER SOBRE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS	13
1 ¿Qué son las enfermedades hematológicas raras?.....	14
2 ¿Qué tipos de enfermedades hematológicas raras existen? (cáncer de sangre, neoplasias, otro tipo de enfermedades,...).....	14
3 ¿Las enfermedades hematológicas están relacionadas con la edad y el sexo?....	15
4 ¿Qué médico especialista me debe examinar para diagnosticarme una enfermedad de este tipo?	15
5 ¿Cómo pueden estar seguros de que tengo una enfermedad de este tipo (diagnóstico,...)?	16
6 ¿España cuenta con buenos especialistas, o debo irme a otro lugar?	16
7 ¿Debo apoyarme en mi médico de atención primaria?	17
<i>Desde el punto de vista del médico especialista en Hematología</i>	<i>17</i>
<i>Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria</i>	<i>18</i>
8 ¿Puedo convivir con mi enfermedad con calidad de vida?	18
<i>Desde el punto de vista del médico especialista en Hematología</i>	<i>18</i>
<i>Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria</i>	<i>19</i>
9 ¿Y por qué a mí? ¿Cuáles son las causas de estas enfermedades raras y cómo se pueden prevenir?.....	20
<i>Desde el punto de vista del médico especialista en Hematología</i>	<i>20</i>
<i>Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria</i>	<i>20</i>
PRUEBAS · TRATAMIENTOS	22
10 ¿Qué pruebas/exámenes me van a hacer?	22
11 ¿Qué es una punción ósea?.....	24
12 ¿Qué es una biopsia ósea?.....	25
13 ¿Qué son las pruebas de coagulación?	27
14 Pasos a seguir cuando se sospechan alteraciones de la coagulación	28

100 preguntas que debes conocer sobre...

15	Terapia transfusional.....	30
16	Condiciones necesarias para recibir una transfusión	32
17	¿Qué son las pruebas cruzadas?.....	34
18	Condiciones que se deben reunir para ser donante de sangre.....	36
19	¿Cómo se obtienen los componentes sanguíneos?.....	37
20	Otros componentes sanguíneos	39
21	Beneficios de la donación de sangre. Binomio donante-paciente.....	40
22	Donación de sangre autóloga. Sangrías terapéuticas.....	42
23	Quimioterapia	44
24	Radioterapia	47
25	Trasplante de médula y tipos	48
26	Inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades hematológicas.....	51
27	Terapia génica.....	53
28	Si acudo a un centro hospitalario diferente del que me corresponde, para solicitar un segundo diagnóstico, realizarme alguna prueba complementaria y/o participar en un ensayo clínico. ¿Mantendría mis derechos como paciente si regreso al hospital de partida?.....	54
29	Hasta ahora he estado tomando un tratamiento con un medicamento de marca, pero en la última visita mi médico me indicó que iba a empezar a tomar un medicamento genérico. ¿Estoy obligado al cambio de medicamento?.....	55
30	¿Qué diferencias hay entre un medicamento de marca y uno genérico?	56
31	¿Son los medicamentos de marca igual de efectivos que los genéricos?.....	56
32	¿Los efectos secundarios en un medicamento de marca y otro genérico son iguales?	57
33	¿Es importante como tomar los medicamentos? ¿Qué ocurre si un día no me acuerdo de tomar mi dosis?	57
34	¿Qué efectos secundarios pueden tener los distintos tratamientos?.....	58
35	¿Son efectivas las terapias alternativas en los tratamientos de estos tipos de enfermedades?	58
36	Me han dicho que soy refractario al tratamiento ¿qué otras alternativas tengo?	59
37	¿Puedo quedarme embarazada durante o tras el tratamiento?	59

INVESTIGACIÓN & ENSAYOS CLÍNICOS.....	64
38 Y, los ensayos clínicos, ¿qué son?.....	64
39 ¿Quién puede participar en un ensayo clínico?.....	65
40 ¿Quién me informa de los ensayos clínicos que existen y me pueden interesar?.....	65
41 ¿Quién debe dirigir los ensayos clínicos?.....	67
42 ¿Qué beneficios puedo obtener con un ensayo clínico?.....	67
43 ¿Me puede perjudicar un ensayo clínico?.....	68
TIPOS DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS.....	70
44 Linfomas y tipos poco frecuentes ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?.....	70
45 Linfomas y tipos poco frecuentes Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?.....	73
46 Gammapatía monoclonal ¿Qué es? ¿Qué tipos existen?.....	74
47 Gammapatía monoclonal Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?.....	78
48 Mieloma múltiple y sus variantes ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?.....	79
49 Mieloma múltiple y sus variantes Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?.....	80
50 Macroglobulinemia de Waldenström ¿Qué es? ¿Qué tipos existen?.....	81
51 Macroglobulinemia de Waldenström Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?.....	84
52 Leucemias agudas ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?.....	86
53 Leucemias agudas Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?.....	88
54 Leucemias crónicas ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?.....	88
55 Leucemias crónicas Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?.....	91

100 preguntas que debes conocer sobre...

56	Síndromes mielodisplásicos · SMD ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	93
57	Síndromes mielodisplásicos · SMD Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	95
58	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Mielofibrosis. ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	99
59	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Mielofibrosis. Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	101
60	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Policitemia vera. ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	104
61	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Policitemia vera. Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	105
62	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Trombocitemia esencial. ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	106
63	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Trombocitemia esencial. Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	108
64	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Mastocitosis. ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	109
65	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Mastocitosis. Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	110
66	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Histiocitosis y sus variantes. ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	111
67	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Histiocitosis y sus variantes. Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	113
68	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Enfermedades raras congénitas relacionadas con la coagulación plasmática ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	114
69	Neoplasias mieloproliferativas crónicas Enfermedades raras congénitas relacionadas con la coagulación plasmática Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	116
70	Anemias congénitas ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?	117
71	Anemias congénitas Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?	120

SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL PACIENTE..... 124

72 ¿Es importante tener confianza en mi especialista? 124

73 Existen unidades especializadas para el tratamiento de estas enfermedades ..127

74 Qué es una unidad especializada..... 128

75 Y si quiero un segundo diagnóstico, ¿cómo lo tengo que hacer?130

76 ¿Qué información debe recibir el paciente sobre su enfermedad? 131

77 ¿Qué información debe recibir el paciente sobre su tratamiento? 132

78 ¿Cuánto tiempo necesito para mi recuperación? 132

79 ¿Cómo puedo preparar mi próxima visita al hematólogo para no olvidarme de ninguna de las dudas que me han ido surgiendo desde mi última visita? 133

80 Mi hematólogo me ha cambiado la frecuencia de mis visitas, ¿tengo derecho a saber el motivo?..... 134

81 ¿Qué motivos justificarían un periodo más largo entre las visitas a mi hematólogo? 135

82 Tengo miedo a una recaída. ¿Qué debo hacer? 136

CUESTIONES RELEVANTES EN EL DÍA A DÍA DE LOS PACIENTES Y FAMILIARES..... 140

83 ¿Son enfermedades hereditarias? 140

84 ¿Son enfermedades que se pueden curar?..... 142

85 ¿Qué es hospital de día?..... 144

86 ¿Qué es el empoderamiento del paciente?..... 144

87 ¿Cómo afecta a la vida diaria de los pacientes en la familia? 145

88 ¿Cómo afecta a la vida diaria de los pacientes?: vida social 147

89 ¿Cómo afecta a la vida diaria de los pacientes?: vida laboral y profesional..... 148

90 ¿Debo realizar ejercicio físico? 150

91 ¿Qué ejercicios son los más recomendables? 151

92 ¿Qué papel juega el psicólogo ante el diagnóstico, tratamientos y recaídas de estas enfermedades, desde el punto de vista de los pacientes?..... 152

93 ¿Existe relación entre el estrés psicológico y la salud?..... 154

94 Importancia de la ayuda psicológica frente al duelo..... 156

95 ¿Quién me puede ayudar? Asociaciones de pacientes 157

100 preguntas que debes conocer sobre...

¿QUÉ OTRA INFORMACIÓN DEBO CONOCER?	160
96 Todos tenemos asignado un trabajador social ¿Dónde podemos informarnos?	160
97 ¿Qué es la discapacidad?	160
98 ¿Qué es la dependencia?.....	162
99 ¿Qué es la incapacidad laboral?. Tipos	164
100 ¿Dónde me informan de puestos de trabajo para personas con discapacidad?.....	167
AGRADECIMIENTOS	169
AUTORES	171
NUESTRA ASOCIACIÓN.....	173

PRÓLOGO

PRÓLOGO

«Esta mañana me he levantado como un día cualquiera. Me he tomado un café con mi mujer, me he duchado y nos hemos preparado para salir. La he dejado en el centro de camino al trabajo. Empiezan a notarse los primeros avisos de la llegada del otoño. En las noticias de la radio no cuentan nada novedoso. La mañana transcurre rutinaria hasta que tengo una llamada del servicio médico de mi empresa. Ayer me hicieron los análisis periódicos de sangre y orina, pero me dicen que hay que repetirlos. Los valores que salen están alterados y puede ser un error. Voy al hospital y tras repetir las analíticas me confirman que estoy enfermo. Tengo una enfermedad rara en la sangre. Se me cae el mundo encima. Todo parece una broma pesada. Parece que el cansancio que tenía últimamente y los sudores nocturnos tenían causa.

Mi breve estancia en el hospital ha sido un aluvión de información. He tenido la suerte de contar con excelentes profesionales que me han resuelto todas las dudas sobre el proceso que ahora empezará. Todas y cada una de las pruebas que me realizan, me las explican para tranquilizarme. El personal de enfermería se preocupa de que la toma de la medicación sea correcta. Me explican una y otra vez lo importante que es la adherencia al tratamiento.

De nuevo intento que todo vuelva a la normalidad lo antes posible. Me explicaron que quizá las primeras semanas de tratamiento tuviera algún efecto secundario. Pero que no me preocupe y ante cualquier duda, siempre puedo contactar con personal de enfermería de hematología. Que nunca se me ocurra consultar directamente con el doctor Google (cosa que todos los enfermos solemos hacer en los 5 primeros minutos de recibir el diagnóstico).

100 preguntas que debes conocer sobre...

La especialista en psicología del hospital me ayuda a ir superando las etapas de la enfermedad y me vuelvo a sentir seguro. Me recomienda que conozca a gente que está pasando por la misma situación. Me informa de que hay una asociación de pacientes con enfermedades hematológicas raras en Aragón (ASPHER) y me da su contacto. Me regala un libro que contiene *«muchas de las repuestas a los cientos de preguntas que me van surgiendo.»*

Este micro relato no se aleja mucho de una historia de uno de los pacientes de ASPHER. Para poderlo hacer más real, necesitábamos tener ese libro de consulta para los pacientes con enfermedades hematológicas raras. Y es por ello por lo que hace unos meses nos pusimos manos a la obra y aquí lo tenemos, por fin. Gracias a la participación de especialistas y pacientes, hemos recopilado las respuestas a las preguntas que nos hemos ido haciendo en el trascurso nuestras enfermedades.

100 PREGUNTAS
QUE DEBES CONOCER SOBRE
ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS RARAS

1 ¿Qué son las enfermedades hematológicas raras?

En la Unión Europea se denomina «enfermedad rara» o poco frecuente a aquella que afecta a menos de 1 persona por 2.000 habitantes. Este criterio lo cumplen muchas de las enfermedades hematológicas y aparecen en los listados y clasificaciones de portales especializados en enfermedades poco frecuentes como Orphanet (www.orpha.net) o CIBERER (www.ciberer.es).

La mayoría de ellas están bien caracterizadas y se identifican con bastante facilidad por los especialistas en hematología. Con una exploración tan sencilla como es una extracción de sangre, las alteraciones observadas en las células sanguíneas ponen en marcha protocolos de estudio que van desde el examen en el microscopio de la apariencia de las células hasta complejos estudios genéticos y moleculares que, en la mayoría de los casos, permiten identificar marcadores inequívocos de las mismas.

2 ¿Qué tipos de enfermedades hematológicas raras existen? (cáncer de sangre, neoplasias, otro tipo de enfermedades,...)

Las enfermedades hematológicas son un grupo heterogéneo de entidades que afectan a las células sanguíneas. No solamente las enfermedades hematológicas raras son enfermedades malignas conocidas coloquialmente como «cáncer a la sangre». Por ejemplo, enfermedades malignas prevalentes dentro del ámbito de la hematología como la leucemia linfática crónica o el mieloma múltiple son sin embargo enfermedades poco frecuentes entre la población general y existen más de 400 entidades distintas (ver listado en www.orpha.net). Sin embargo hay otros grupos de enfermedades hematológicas poco frecuentes, que no son malignas como la púrpura trombocitopénica idiopática en la que se produce un descenso importante de plaquetas en la sangre o la hemoglobinuria paroxística nocturna en la que se produce una destrucción masiva de glóbulos rojos con complicaciones graves, y otras muchas entidades por defecto genético que afectan a la producción de los elementos sanguíneos como la anemia de Fanconi, o la tromboastenia de Glanzman, o a las proteínas de la coagulación como la

hemofilia o la enfermedad de von Willebrand o en el gen de la hemocromatosis que afectan a menos de 1 persona por cada 100.000 habitantes.

3 ¿Las enfermedades hematológicas están relacionadas con la edad y el sexo?

Las enfermedades por defecto genético congénito se padecen desde el nacimiento, aunque según la intensidad del defecto, pueden manifestarse a diferentes edades y tienen una incidencia familiar. Algunas de ellas como la hemofilia están ligadas al cromosoma X, las portadoras son las mujeres y la padecen los varones.

La mayoría de las enfermedades malignas pueden aparecer en todas las edades, pero son más frecuentes en mayores de 60 años como la leucemia más frecuente en adultos que es la leucemia linfática crónica cuya edad de aparición media es 68 años y ligeramente predominan en varones.

4 ¿Qué médico especialista me debe examinar para diagnosticarme una enfermedad de este tipo?

Según la definición de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. El especialista en hematología y hemoterapia es el profesional sanitario que atiende a los pacientes con enfermedades de la sangre. También asesora a otros médicos sobre cualquier alteración sanguínea, realiza el trasplante de médula ósea y controla la producción de hemoderivados y la seguridad de la transfusión. A su tarea asistencial, se suma una labor investigadora y de desarrollo de nuevos procedimientos para el control de estas enfermedades. (www.sehh.es)

El hematólogo es un médico científico con cuatro facetas íntimamente relacionadas: clínica hematológica, morfología y biología hematológica, hemostasia y trombosis e inmunohematología y medicina transfusional.

Es decir «atiende a los pacientes, está en el laboratorio y tiene la llave de los bancos de sangre».

El especialista que estudia las enfermedades de la sangre, tanto las raras como las habituales, es el hematólogo. El oncólogo es el especialista en cáncer. El hematólogo pediátrico o el hemato-oncólogo pediátrico, se ocuparía de los niños y adolescentes con enfermedad hematológica rara.

5 ¿Cómo pueden estar seguros de que tengo una enfermedad de este tipo (diagnóstico,...)?

En la actualidad la tecnología proporciona herramientas precisas que permiten identificar alteraciones genéticas, moléculas y proteínas que están ligadas a enfermedades hematológicas concretas y que constituyen «etiquetas» que las identifican con precisión y no solamente eso, sino que además sirven de marcadores de seguimiento para conocer si la enfermedad está activa o no.

6 ¿España cuenta con buenos especialistas, o debo irme a otro lugar?

Los programas de formación de especialistas (MIR) en España están regulados por la Ley 44/2003, de 21 de noviembre y el programa elaborado por la Comisión Nacional de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia y verificado por el Consejo Nacional de Especialidades Médicas. El programa se aplica a los residentes de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia que obtienen plaza en formación por concurso en las Unidades Docentes Hospitalarias de dicha especialidad. Es una de las disciplinas médicas que más ha progresado en conocimiento y tecnología en las últimas décadas debido a la necesidad de integrar conocimientos biológicos y clínicos, lo que permite una mejor comprensión de los mecanismos de enfermar, facilitando el desarrollo de pautas más adecuadas de actuación clínica.

Es una especialidad compleja y requiere una actualización continuada ya que la dificultad de la formación en esta especialidad estriba en que dispone de un área clínica con una gran variedad de patología hematológica y

con técnicas terapéuticas complejas, entre las que se incluye el trasplante de progenitores hematopoyéticos, así como una amplia tecnología de laboratorio, lo que requiere la presencia en los servicios con categoría docente de hematólogos especialmente entrenados en los diferentes campos. Los servicios de hematología y hemoterapia en sus áreas de Laboratorio y de Banco de Sangre son, además, dentro de la estructura hospitalaria, servicios centrales o básicos, que deben servir con rapidez y calidad al resto de los departamentos los estudios solicitados. Esta actividad exige un esfuerzo importante de organización, un control de calidad adecuado y un proyecto económico de gestión que requiere prever las necesidades y controlar el gasto. (BOE. núm. 252, de 21 de octubre de 2006).

España está a la cabeza de Europa en hematólogos por habitante. Los 5,97 por cada 100.000 habitantes hacen que nuestro país sea líder indiscutible en esta disciplina, al menos en cantidad de profesionales, según los últimos datos publicados por Eurostat en octubre 2017, que recoge cifras estimados del número de hematólogos españoles. https://europa.eu/european-union/documents-publications/statistics_es

Le siguen Italia, con 5,61 hematólogos por cada 100.000 habitantes; Grecia, con 5.49 por cada 100.000; y Bulgaria, que tiene 5 hematólogos por cada 100.000 habitantes. A la cola en esta especialidad se encuentran Luxemburgo, con 0,35 por cada 100.000 personas; Alemania, con 0,54; y Austria, con 0,68 por cada 100.000 personas.

¿Debo apoyarme en mi médico de atención primaria?

Desde el punto de vista del médico especialista en Hematología

El médico de atención primaria o de familia, es el primer contacto con el Sistema Nacional de Salud, donde quizás el paciente haya acudido en primer lugar para consultar su problema de salud o por una anomalía analítica, es un profesional fundamental para que conozca su problema de salud y esté en contacto con el especialista que lo atiende. Además, existen otros problemas y necesidades de salud concurrentes con el problema hemato-

lógico, que pueden necesitar de su conocimiento y colaboración (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, planificación familiar...). El médico de familia es un/a profesional cercano y fundamental que intenta comprender el contexto de la enfermedad en el paciente y su entorno familiar y ayuda a resolver pequeñas incidencias que puedan acontecer, dando prioridad a la relación médico-paciente.

No hay que olvidar también la importancia de poner en valor la figura del cuidador principal de los pacientes que padecen estas entidades la mayoría de ellas crónicas y que es frecuentemente olvidada en el entorno del paciente, y que constituye un soporte fundamental y un nexo de información y referencia constante entre paciente y médico de atención primaria-especialista y que puede precisar de un soporte profesional para apoyarle en consultas o problemas de salud que puedan acontecerle al paciente y a él mismo en la carga emocional que conlleva esta función.

Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria

Desde luego. El médico de familia es el referente clínico del paciente a lo largo del tiempo; es más accesible y realiza una asistencia a la persona como un todo en su entorno familiar y social; ejerce un papel de coordinación con el resto de los niveles asistenciales cuando se necesitan, para procurar una atención sanitaria integral del paciente.



¿Puedo convivir con mi enfermedad con calidad de vida?

Desde el punto de vista del médico especialista en Hematología

Este es uno de los fines fundamentales de las asociaciones de pacientes. Como ejemplo la asociación de pacientes con enfermedades hematológicas raras de Aragón (ASPHER) define en su página de objetivos:

«Nuestro principal fin es fomentar, desarrollar y promover, la mejora de la calidad de vida y el bienestar de los pacientes y de las personas afectadas por enfermedades hematológicas raras».

Hay que considerar diferentes aspectos en este acápite, no es lo mismo la calidad de vida para los pacientes con leucemia infantil que incluso han podido estar sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, en una etapa de la vida que tiene unas necesidades distintas de la que suponen otras etapas o los niños con hemofilia que han de reducir su actividad física por el riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas. En los pacientes adultos que han de convivir con una enfermedad crónica necesariamente la calidad de vida tiene otras referencias, periódicamente han de acudir a revisiones o pruebas que les originan situaciones de ansiedad o efectos adversos derivados de algunas terapias. Por ejemplo, los pacientes que tienen que recibir periódicamente tratamientos intravenosos o transfusiones de sangre y han de adaptar su vida a estos compromisos o asumir tratamientos que les producen efectos adversos que no por conocidos resultan menos molestos.

Se producen situaciones nuevas que tienen diferentes matices: es preciso aceptar la enfermedad, realizar las pruebas diagnósticas que a veces son molestas y de seguimiento y tratamientos que pueden ser de gran complejidad.

Se deben considerar también otros aspectos: a) derivados de las instalaciones o de las características de la infraestructura (hospital de día, relación con los profesionales de la salud que atienden a los pacientes); b) actividades de soporte adaptadas a las características particulares de los pacientes (edad, sexo, condición...); c) actividades de formación dirigidas a pacientes para conocer mejor su enfermedad y poner en presente todas las posibilidades de compartir sensaciones y disponer de elementos de ayuda (tecnológicos, actividades lúdicas, encuentros, publicaciones etc.)

Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria

La calidad de vida varía mucho de unas enfermedades a otras. Hay procesos que tienen tratamiento curativo y otros todavía no. En todo caso, la atención sanitaria va encaminada a aliviar los síntomas, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente.

9

¿Y por qué a mí? ¿Cuáles son las causas de estas enfermedades raras y cómo se pueden prevenir?

Desde el punto de vista del médico especialista en Hematología

Para la mayoría de las enfermedades hematológicas raras se desconoce las causas que las producen y por tanto no se pueden prevenir. Sin embargo, cada vez se conocen mejor los mecanismos que alteran la función de las células y que las condiciona a reproducirse de forma incontrolada. Generalmente los factores que influyen son múltiples de una parte la predisposición o herencia genética familiar, la exposición a factores dañinos para el DNA celular (radiaciones ionizantes, tóxicos químicos, algunas infecciones víricas), hábitos o estilos de vida no saludables (tabaco, alcohol...).

Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria

Se conocen cerca de 8000 enfermedades raras; de ellas, unas 5000 son de origen genético, debido a modificaciones en alguno de nuestros genes. Las enfermedades raras hematológicas son un grupo relativamente pequeño. Al ser enfermedades determinadas genéticamente, hoy por hoy, no se puede prevenir su aparición, aunque llevar una vida sana puede mejorar los síntomas.

PRUEBAS TRATAMIENTOS

PRUEBAS · TRATAMIENTOS

10 ¿Qué pruebas/exámenes me van a hacer?

Cuando se sospecha que un paciente pueda tener una enfermedad de la sangre o de los ganglios linfáticos, siempre se realizará una adecuada exploración física, valorando la presencia de adenopatías (aumento de tamaño de ganglios) así como la existencia de visceromegalias (aumento de tamaño de vísceras abdominales: esplenomegalia si es el bazo, hepatomegalia si el aumento es del hígado). Después se solicitarán diferentes pruebas diagnósticas:

1. **Análisis de sangre periférica:** se obtendrán varios tubos.
 - a. Hemograma (tubo con tapa malva): recuento de los componentes sanguíneos, glóbulos rojos o hematíes, glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas.
 - b. Coagulación (tubo con tapa azul): estudio de los tiempos de coagulación (valorar si sangre coagula adecuadamente o existe alteración de la misma, con aumento de posibilidad de sangrados...).
 - c. Bioquímica (tapa marrón): valoración de parámetros como glucosa, colesterol, ácido úrico, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas...
2. **Diagnóstico de imagen:** con estas pruebas se valoran la existencia de lesiones ocupantes de espacio: tumores, abscesos, hemorragias... No siempre es necesario realizar todos; todo dependerá de la información clínica que tengamos, y de los hallazgos que se encuentren en la exploración física del paciente.
 - a. Radiografía de tórax: utiliza radiaciones ionizantes (rayos X).
 - b. Ecografía abdominal: utiliza ondas de ultrasonido, permite observar órganos y estructuras abdominales, incluso permite realizar drenajes o tomar biopsias de tejidos.

- c. TAC (Tomografía Axial Computarizada): utiliza radiaciones ionizantes, al igual que los rayos X tradicionales, produce múltiples imágenes o fotografías (múltiples planos). Las imágenes proporcionan mayores detalles que los exámenes de rayos X convencionales, sobre todo en el caso de tejidos blandos y vasos sanguíneos.
 - d. RM (Resonancia Magnética): utiliza un campo magnético potente, ofrece una imagen de secciones del cuerpo, no utiliza radiaciones ionizantes (NO rayos X).
 - e. Gammagrafía: utiliza pequeñas radiosondas (se inyectan radioisótopos que se depositan en determinados lugares: ganglios, huesos.); éstas emiten radiación en forma de rayos gamma, detectados por una cámara especial y un ordenador para crear imágenes. Detectan enfermedades en etapas tempranas.
 - f. PET (Tomografía por Emisión de Positrones): en este caso se inyecta un radiofármaco que es captado por el tumor permitiendo obtener una imagen mejor definida, según el tipo de enfermedad, que con el TAC. Como ya hemos comentado no en todas las enfermedades el PET es igual de útil y necesario, hay patologías en las que no aporta información y por ello no se realiza.
3. **Estudios de médula ósea:** con éstos se estudian las células de la misma, tanto la morfología (forma) de las células como su cantidad. Nos interesa valorar si la cantidad de células es normal, está aumentada o disminuida. Cuando la celularidad medular es alta puede deberse a la existencia de enfermedades neoplásicas como leucemia, linfoma, mieloma. Si la celularidad está disminuida podría tratarse de una aplasia o una hipoplasia medular. Dependiendo de la sospecha diagnóstica que tengamos se realizará aspirado de médula ósea (punción medular) o bien la realización de biopsia ósea con/sin aspirado medular. Habitualmente para el estudio de leucemias agudas es suficiente la realización de un aspirado medular, aunque en alguna ocasión sea preciso realizar una biopsia. Para el estudio de linfomas, neoplasias mieloproliferativas y aplasias medulares se precisará realizar biopsia de médula ósea.

11

¿Qué es una punción ósea?

Es el procedimiento mediante el cual se obtiene una muestra de sangre medular (muestra líquida). La punción ósea (aspirado de médula ósea) tiene como finalidad primordial realizar un examen de las características de los elementos celulares de médula ósea (observar la muestra con el microscopio óptico). Otra finalidad, tan importante como la anterior, es la obtención de muestras para realizar diferentes estudios: genéticos, inmunofenotípicos (citometría de flujo) y pruebas funcionales (cultivos celulares), necesarios para el correcto diagnóstico de las diferentes enfermedades de la sangre.

La médula ósea (fábrica de células sanguíneas), cuando nacemos se encuentra en el interior de todos los huesos, pero con la edad, ésta queda localizada casi exclusivamente en columna vertebral, cintura escapular (omóplatos, clavícula y esternón) y pelviana (huesos de la pelvis) y parte proximal de los fémures. La punción suele realizarse casi siempre a la altura del esternón (punción esternal), si bien en algunos casos es preferible realizarla a la altura de la tuberosidad posterior de la cresta ilíaca.

Técnica de la prueba

Según el lugar donde realicemos la exploración, se colocará al paciente en una determinada postura u otra. En caso de realizar el aspirado en esternón el paciente permanecerá en decúbito supino (tumbado hacia arriba). Si el aspirado es en cresta ilíaca lo realizaremos con el paciente en decúbito lateral (acostado sobre un lado) o en decúbito prono (tumbado hacia abajo). Para realizar el procedimiento utilizaremos trócares especiales (aguja ligeramente más gruesas que las utilizadas en la extracción de sangre).

En primer lugar, se administrará un anestésico local en la región donde queremos realizar el procedimiento, se esperará a que éste haga efecto. A continuación, se procederá a la punción (fijar trocar en el hueso) y extracción de un poco de sangre medular (aspiración de médula ósea) del interior del hueso. Cuando se realiza la aspiración el paciente tiene una sensación de «tirón», como un arrancamiento, es muy breve, pero se refiere como molesto. Una vez extraída la muestra se retira la aguja y apenas queda señal en la zona.

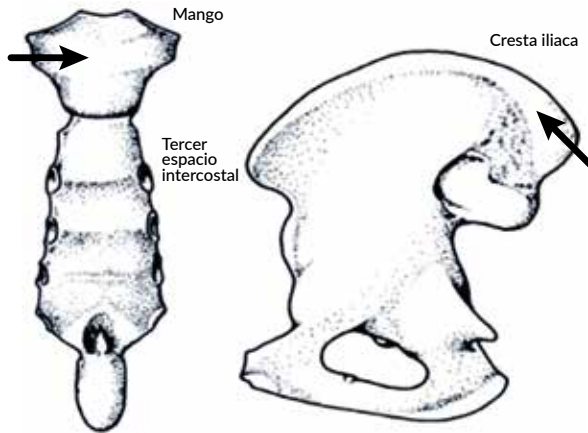


Figura 1. Lugares donde se realiza habitualmente el aspirado de médula ósea y dirección en la que se introduce aguja



Figura 2. Aguja de aspirado

12 ¿Qué es una biopsia ósea?

Es el procedimiento mediante el cual se obtiene un pequeño fragmento de hueso con la médula ósea intacta. La muestra es útil para diagnóstico histológico (anatomía patológica). Habitualmente cuando se realiza una biopsia ósea, en el mismo acto se suele realizar también un aspirado de médula ósea, de ésta manera se obtiene muestra de tejido para diagnóstico histológico y muestra líquida para estudio morfológico, genético, biología molecular e inmunofenotípico.

Técnica de la prueba

La biopsia se realizará en cresta ilíaca, casi siempre posterosuperior pero también se puede realizar en cresta ilíaca anterior. Si el lugar elegido es espina iliaca posterosuperior el paciente se colocará en decúbito lateral (tumbado sobre un lado y con la pierna que no apoya en la camilla flexionada) o en decúbito prono (tumbado boca abajo). Si se realiza en cresta ilíaca anterior, el paciente permanece en decúbito supino (tumbado hacia arriba).

En primer lugar, al igual que en el aspirado se administrará un anestésico local en la región, y dejaremos que haga efecto. A continuación, habitualmente se hará pequeña incisión en la piel y se introducirá la aguja de biopsia, que es ligeramente más gruesa que la que utilizamos en el aspirado, una vez fijada en hueso se retirará el exterior para dejar que en el hueco de la aguja se quede el hueso, después se procede a la extracción de la aguja, y en el interior de esta ha quedado el hueso a extraer. A continuación, como hemos comentado, se suele proceder a introducir la aguja de aspirado para extraer muestra de médula ósea líquida (técnica ya descrita). A veces únicamente es necesaria la muestra histológica y no se realiza aspirado. Una vez finalizada la prueba si hemos hecho incisión se pondrá un punto de aproximación.

La biopsia ósea es más dolorosa que el aspirado, por este motivo en algunos centros se realiza bajo sedación; la técnica es la misma, pero el paciente está sedado, por lo que no sentirá dolor.



Figura 3. Aguja de biopsia ósea, se introduce como en la primera imagen y después de que ésta se fija en hueso se retira el exterior, quedando hueco en el que se aloja el hueso.

13 ¿Qué son las pruebas de coagulación?

Son aquellas determinaciones analíticas, que permiten valorar si la sangre de un paciente coagula de forma adecuada. Si estas pruebas están alteradas el paciente tendrá mayor tendencia a desarrollar hemorragias de forma frecuente.

Las pruebas básicas de coagulación miden el tiempo en el que se produce la coagulación de la muestra, por lo que, si estos tiempos están alargados, nos indica que la sangre coagula más lentamente, por lo que aumenta la tendencia a padecer hemorragias. Estas pruebas se realizan con la muestra de sangre que se saca en tubo con tapa azul (llevan citrato como anticoagulante). Estas pruebas son el tiempo de Quick o tiempo de trombina, INR, TTPa (Tiempo de Tromboplastina Parcial activado) y actividad de protombina.

Si se observa un TTPa alargado (más segundos de lo normal), y el paciente refiere sangrados frecuentes sospecharemos un déficit de factores de coagulación (factores procoagulantes). El déficit congénito de factores de coagulación es el fallo que aparece en la Hemofilia (déficit de factor VIII en hemofilia A o déficit de factor IX si se trata de una hemofilia B), o en la Enfermedad de Von Willebrand (déficit de factor V Willebrand).

El INR nos sirve para controlar el tratamiento con fármacos anticoagulantes (dicumarínicos como Sintrom®), en estos pacientes el INR está aumentado.

Si tras realizar un estudio de coagulación se observa un TTPa alargado se solicita un estudio de factores de coagulación que mide la actividad de dichos factores. Con estas determinaciones se diagnostican déficits congénitos de factores (hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand) o déficits adquiridos (menos frecuentes).

Cuando un paciente tiene o ha tenido un trastorno trombotico, se solicita un estudio de hipercoagulabilidad, en este caso la sangre coagula antes de lo normal y habitualmente lo que suele estar alterado es la actividad de los factores anticoagulantes naturales que tenemos (proteína C, proteína S y antitrombina, lo más frecuente).

14 Pasos a seguir cuando se sospechan alteraciones de la coagulación

Para valorar de forma adecuada si existe alguna alteración de la coagulación es fundamental la historia clínica personal y familiar (padres, hermanos, hijos y abuelos) de hemorragia (si sospechamos tendencia hemorrágica) o de trombosis (si sospechamos hipercoagulabilidad). Esto se debe a que las pruebas de rutina de coagulación que se realizan en el estudio preoperatorio (entre otras situaciones) y que suelen incluir tiempo de protrombina (TP, también llamado tiempo de Quick), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno y cifra de plaquetas, sólo evalúan una parte de la hemostasia/coagulación; no valoran la llamada «hemostasia primaria» que depende del adecuado funcionamiento de la pared del vaso sanguíneo (concretamente del endotelio, que es la fina capa que recubre su interior) y de las plaquetas (tanto su número como su función), ni el sistema de la fibrinólisis (cuya misión es destruir el trombo tras haber realizado su misión de cohibir la hemorragia).

Las pruebas de rutina de coagulación incluyen: tiempo de protrombina (TP en segundos), que también se puede expresar en % (actividad de protrombina) o como INR (valor absoluto); tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa en segundos); cifra de plaquetas (expresadas en $\times 10^9/L$, o equivalente). Otras pruebas que puede incluir este estudio son: tiempo de trombina (TT en segundos); cuantificación de fibrinógeno (en mg/dL o equivalente).

Pruebas especiales de coagulación para el estudio de tendencia hemorrágica (hipocoagulabilidad): incluye dosificación de factores de la coagulación (factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y factor von Willebrand) y sólo en ocasiones estudios de fibrinólisis (muy complejos) que incluyen cuantificación de dímero-D y estudio del factor XIII que requiere técnicas especiales.

Pruebas especiales para el estudio de tendencia trombótica (hipercoagulabilidad/trombofilia): cuantificación (en %) de antitrombina, proteína C y proteína S de la coagulación; estudio de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y B_2 glicoproteína₁; estudio genético: investigación de mutación R506Q del factor V (factor V Leiden) y de la mutación G20210A del gen de la protrombina; dosificación de homocisteína.

Pruebas especiales para estudio plaquetario (no disponibles en la mayoría de los hospitales): test de función plaquetaria global (test de PFA) y estudios de investigación de la agregación plaquetaria ante la adición de distintas sustancias (epinefrina, colágeno, ADP, ristocetina,...).

Pruebas especiales globales y en tiempo real (no disponibles en la mayoría de los hospitales): el tromboelastograma y la tromboelastografía dan una visión global de todo el proceso de coagulación (incluida la fibrinólisis) y señalan a que nivel está el defecto.

Estudio de hipocoagulabilidad (tendencia hemorrágica): si tras realizar el estudio básico de coagulación (generalmente TP, TTPa y fibrinógeno) se detecta un alargamiento significativo del TP, se podrá dosificar los factores de la coagulación II, V, VII y X. Si se detecta un alargamiento significativo del TTPa, se podrá considerar dosificar los factores de la coagulación VIII, IX, XI y XII. Si se detecta un descenso significativo del fibrinógeno (también llamado factor I) se podrá solicitar estudio más amplio del mismo, valorando cantidad y función (disfibrinogenemias). Algunos casos precisarán estudio de fibrinólisis.

Estudio de hipercoagulabilidad: en muchos casos de trombosis no se identifica una alteración en el estudio, de ello la importancia de la historia clínica trombotica familiar y personal y de investigar si han concurrido situaciones de riesgo de trombosis (cirugía, inmovilización, embarazo, anticonceptivos orales, viajes largos en avión...). Si el TTPa está alargado, se incluirá estudio de anticuerpos antifosfolípidos. Si en la familia hay una alteración conocida, se investigará esa alteración. En algunos casos (según edad y características de la trombosis) se realizará el estudio completo de hipercoagulabilidad ya mencionado.

Siempre hay que interrogar por los fármacos que toma el paciente, ya que con elevada frecuencia se utilizan tratamientos antiagregantes y/o anticoagulantes, que pueden alterar estos resultados y los pacientes no los consideran importantes. (los anticoagulantes pueden alterar el estudio básico de coagulación y los antiagregantes los estudios de función plaquetaria). Investigar también el uso de productos de homeopatía/parafarmacia que pueden dificultar la normal coagulación (concentrados de arándanos, de ajo, de jengibre, de ginseng, de regaliz, de cúrcuma...), en especial si se va a realizar cirugía.

100 preguntas que debes conocer sobre...

Las muestras de los estudios de coagulación se deben extraer y procesar en condiciones adecuadas y lo antes posible, porque son muchas las circunstancias que pueden interferir sus resultados. Situaciones inadecuadas en este manejo pueden requerir la repetición del estudio.

Es importante que ante una cirugía o un embarazo los pacientes comuniquen sus antecedentes de trombosis y/o hemorragia y los tratamientos anticoagulantes y/o antiagregantes que toman habitualmente (aspirina, dicumarínicos, otros).

Una vez diagnosticado un paciente de una hipo o hipercoagulabilidad se valorará realizar un estudio en los familiares de primer grado, porque muchas de estas alteraciones son de causa genética.

15 **Terapia transfusional**

La transfusión de sangre constituye uno de los grandes avances de la medicina del siglo XX, comparable a los trasplantes de órganos y tejidos, la cirugía cardíaca y el tratamiento curativo del cáncer. De hecho, ninguna de estas terapéuticas hubiera sido posible si no se hubiese dispuesto de una transfusión sanguínea eficaz, segura y accesible.

La hemoterapia a veces se define sólo como el uso terapéutico de la sangre y sus componentes, cuando realmente debe incluir la obtención de dicha sangre y sus componentes, la obtención y uso de sus componentes plasmáticos derivados; y la extracción o sustitución de la sangre o algún componente.

Rara vez se usa la sangre total, salvo en casos de transfusión masiva o reemplazos sanguíneos en recién nacidos con incompatibilidad Rh.

Los concentrados de hematíes se deben utilizar en caso de anemia moderada o grave sintomática, que no responda al tratamiento, que sean refractarias o no tengamos acceso al mismo, como ocurre en algunas anemias congénitas, en síndromes mielodisplásicos, o en la evolución o durante el tratamiento de la mayoría de las enfermedades hematológicas.

Las plaquetas, sean donadas por aféresis o por la mezcla o «pool» de las capas plaquetarias de 5 donaciones, se usan para el tratamiento de trombocitopenias graves secundarias a fallo medular, sobre todo por la quimioterapia o como soporte fundamental de los trasplantes, de forma «profiláctica» (cuando la cifra de plaquetas es inferior a 5-10 mil/m³) o «terapéutica» (en caso de presencia de sangrado y en presencia de cifras descendidas, inferior a 50.000, o que no funcionen bien).

El plasma, que es la parte líquida de la sangre, tiene indicación de su administración en caso de alteraciones de las pruebas de coagulación y sangrado, o previo a la realización de una prueba invasiva o cirugía mayor. También se usa como solución de sustitución en algunos casos de recambio de plasma, como comentaremos.

Además, las unidades de aféresis de los servicios de transfusión hospitalario, o de algunos centros de transfusión, son los responsables de la realización de aféresis u extracción por medio de separadores celulares de uno o varios componentes sanguíneos específicos sea como donación o como terapia al retirar un componente en exceso o defectuoso o patológico. Según el componente sanguíneo puede ser una:

- a. Eritrocitaféresis: extracción selectiva de hematíes (glóbulos rojos), realizada en caso de poliglobulia o exceso patológico de glóbulos rojos (como en la policitemia vera) o exceso de hierro (como la hemocromatosis hereditaria). En alguna ocasión, es necesario sustituir o reemplazar gran parte de los glóbulos rojos patológicos, es lo que se conoce como «recambio hemático», y se realiza en casos graves de infección por parásitos como el paludismo, la babesiosis, o en crisis de anemias drepanocíticas.
- b. Leucoaféresis: extracción selectiva de los leucocitos (glóbulos blancos) o parte de ellos. Este es el fundamento utilizado para la donación por aféresis, como obtención de fuente de progenitores hematopoyéticos –sean autólogos o alogénicos–; o para obtener un tipo de leucocitos o glóbulos blancos sanos, los linfocitos del donante compatible, para su infusión tras donación como complemento del trasplante o en caso de recaída. En casos extraordinarios, se

pueden obtener otro tipo de glóbulos blancos, para la transfusión de neutrófilos en pacientes inmunodeprimidos con infecciones de repetición. La leucoaféresis puede ser también «terapéutica» en casos especiales de debut de alguna forma de leucemia aguda o crónica sintomática con cifras muy patológicas de leucocitos.

- c. La plasmaféresis o sobre todo el «recambio plasmático» que es una terapia habitual, muy efectiva en el tratamiento de algunas enfermedades hematológicas (como la púrpura trombocitopénica trombótica), en casos de rechazos humorales de transplantados renales o enfermedades autoinmunes o desmielinizantes, como el Guillain Barre, la miastenia gravis o alguna forma de esclerosis múltiple

16 Condiciones necesarias para recibir una transfusión

La obtención, preparación, almacenamiento, distribución y suministro de sangre humana y de sus componentes están sujetos al control y dirección de la autoridad sanitaria competente, sin perjuicio de la responsabilidad profesional de los facultativos por las decisiones o actos médicos en los que intervengan.

La administración de sangre y componentes se realizará siempre por prescripción médica. Siempre que sea posible, el médico que establezca la indicación recabará, después de explicarle los riesgos y beneficios de esta terapéutica, así como sus posibles alternativas, la conformidad del paciente seguido de la firma de un consentimiento informado específico.

Antes de la administración de cualquier componente eritrocitario o de glóbulos rojos, se realizarán **pruebas de compatibilidad**, excepto en los casos de requerimiento urgente. Se entiende como «**urgente**» aquellos en los que un retraso en el suministro de la sangre o componentes sanguíneos pueda comprometer la vida del paciente.

Las pruebas de compatibilidad, popularmente conocidas como «**pruebas cruzadas**», son una serie de determinaciones o análisis obligatorios que se deben de hacer de forma específica y exclusiva con una muestra de la san-

gre extraída al receptor o paciente. Se llamaban «pruebas cruzadas» porque antes la norma habitual era enfrentar el suero del receptor o paciente frente a una muestra de hematíes de la unidad a transfundir, y se incubaba a 37 °C añadiendo alguna sustancia «potenciadora». Si no había reacción alguna se asumía que la transfusión era compatible.

Aunque sea un paciente muy conocido se debe realizar cada vez que se extraiga una muestra pretransfusional: la tipificación del grupo ABO, la tipificación del antígeno Rho (D); y, en caso de transfusión de componentes eritrocitarios, el estudio o escrutinio de anticuerpos antieritrocitarios con prueba de antiglobulina (Coombs) indirecta. Con esta técnica buscamos la posibilidad que el paciente haya desarrollado anticuerpos contra algún antígeno de los otros grupos sanguíneos diferentes al ABO.

En aras de prevenir el riesgo de desarrollo de anticuerpos eritrocitarios o aloinmunización, que puede producir una hemólisis o destrucción retardada de los hematíes transfundidos, en muchos centros se procura la administración de los componentes con la máxima identidad frente a otros grupos sanguíneos menos populares (Kell, Duffy, Kidd, etc) a pacientes receptores de transfusiones crónicas.

Sólo en el caso de la presencia de anticuerpos antieritrocitarios irregulares, tras su identificación y cuantificación, se seleccionarán concentrados de hematíes que carezcan del o los antígenos contra él dirigidos, y se hará una «prueba cruzada» con el suero de la muestra del paciente y hematíes de la bolsa.

Cuando el receptor, en los últimos tres meses, haya recibido una transfusión o un trasplante de células u órgano, o se trate de una mujer que haya estado embarazada, la muestra del paciente para las pruebas será obtenida dentro de las 72 horas previas a la transfusión. Es por ello, que a los pacientes politransfundidos o transfundidos crónicos, debemos repetir todas las pruebas de compatibilidad casi antes de cada transfusión. Si el paciente o receptor está ingresado, como la muestra tiene una validez de 72 horas, podemos evitar una nueva extracción y la duplicación de las pruebas.

Las solicitudes de transfusión contendrán información suficiente para la identificación del receptor y del médico que la ha prescrito, así como

las razones médicas en las que se basa su indicación. Las muestras de sangre deberán estar identificadas de forma inequívoca con los datos del receptor o paciente. Existirá, asimismo, un mecanismo que permita la identificación de la persona que realizó la toma de la muestra y la fecha en que fue obtenida.

En la actualidad la mayoría de los servicios de transfusión tienen un mecanismo de identificación inequívoca con un código y número alfanumérico, colocación de pulsera, y rotulación de petición, muestras y unidades con un misma y única identificación. Estas etiquetas son leídas y comprobadas por sistemas de lectura digital segura, con PDAs y pistolas de lectura, que son integradas en los sistemas informáticos de gestión de los bancos de sangre y en la historia clínica electrónica, en aras del máximo aseguramiento y evitación del error de identificación. Por eso, no se debe de manipular las pulseras ni etiquetas, y renovar con cada nueva petición y muestra solicitada.

17 ¿Qué son las pruebas cruzadas?

Los elementos sanguíneos, y en concreto los glóbulos rojos, tienen en su superficie antígenos que pueden provocar una respuesta inmunológica en el receptor de una transfusión que puede tener como consecuencia el «rechazo» del producto transfundido caracterizado por la destrucción de esos glóbulos rojos «extraños» (hemólisis). Estos antígenos constituyen los grupos sanguíneos, y son la base de la compatibilidad transfusional.

Existen más de 300 antígenos de grupo sanguíneo, correspondientes a diversos sistemas de grupos sanguíneos. El grupo sanguíneo más importante es el sistema ABO, ya que de forma natural se detectan anticuerpos dirigidos contra el antígeno que no se posee y que son capaces de destruir rápidamente los glóbulos rojos transfundidos. En el resto de los grupos sanguíneos habitualmente no se identifican anticuerpos, pero pueden aparecer tras contacto con glóbulos rojos de otras personas, como puede ocurrir a través del embarazo (hematíes fetales) o transfusiones previas

(hematíes transfundidos obtenidos de un donante de sangre). Este riesgo de aparición de anticuerpos es más elevado en el Sistema RH, si bien puede ocurrir con cualquier antígeno de grupo sanguíneo.

De este modo, al seleccionar una unidad de sangre para transfundir, se deben seguir dos pasos:

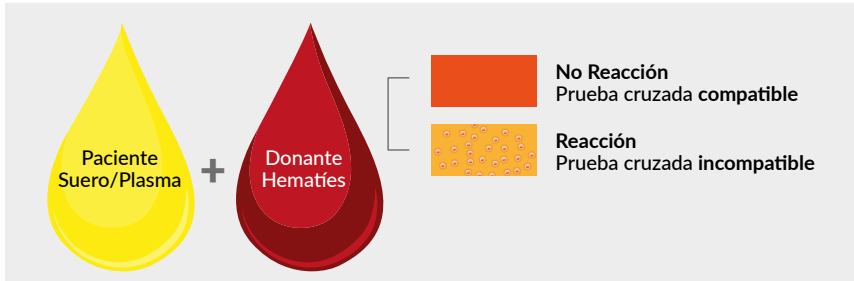
1. Elegir una unidad compatible en el sistema ABO y RH.
2. Saber si el paciente ha desarrollado otros anticuerpos de grupos sanguíneos (investigación de anticuerpos «irregulares») y comprobar la compatibilidad entre el donante y el receptor (pruebas cruzadas).

Las pruebas cruzadas (figura 4) consisten en mezclar en el laboratorio suero o plasma del paciente, con hematíes de la bolsa de sangre que se pretende transfundir (hematíes del donante), y ver si se produce algún tipo de reacción, generalmente visible mediante técnicas de aglutinación. En caso de que no se produzca reactividad, decimos que la sangre es compatible (tabla 1).

Tabla 1. Compatibilidad grupos sanguíneos ABO/RH

Receptor (paciente)	Sangre compatible (donante)	Observaciones
ABO		
0	0	AB:
A	A, 0	«receptor universal»
B	B, 0	0:
AB	AB, A, B, 0	«donante universal»
RH		
Positivo (+)	Positivo (+), Negativo (-)	
Negativo (-)	Negativo (-)	

Figura 4. Pruebas cruzadas



18 Condiciones que se deben reunir para ser donante de sangre

Antes de cada donación se comprobará que: el pulso y la tensión arterial se encuentran dentro de límites adecuados para la extracción; y el nivel de hemoglobina en la sangre del donante será mayor o igual a 125 g/L en mujeres y mayor o igual a 135 g/L en hombres. El nivel de proteínas totales en sangre del donante de plasmaféresis debe ser superior o igual a 60 g/L y el nivel plaquetario en sangre de donantes de aféresis debe ser superior o igual a $150 \times 10^9/L$.

El número máximo de extracciones anuales no podrá superar el número de 4 para los hombres y de 3 para las mujeres (1 más en Europa), mientras que el intervalo mínimo entre dos extracciones consecutivas de sangre total no podrá ser inferior a dos meses. La cantidad de sangre extraída en cada ocasión suele ser 450 ml, y no deberá superar el 13% volumen sanguíneo teórico del donante.

Todas donaciones de sangre sean total o por componentes, sean homólogas o autólogas, deben ser analizadas. Es obligatorio la determinación del grupo sanguíneo ABO y del Rh, además de unas pruebas serológicas frente el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB), anticuerpos antiviral hepatitis C (VHC), SIDA (VIH) y sífilis, y pruebas de biología mole-

cular frente a VHC (pero hacemos también VHB y SIDA). Se puede añadir pruebas frente el paludismo, la enfermedad de Chagas, el virus HTLV, y las que sean precisas.

19 ¿Cómo se obtienen los componentes sanguíneos?

La terapia transfusional es un tratamiento sustitutivo, una terapia de soporte que permite mantener al paciente estable desde el punto de vista hematológico. Esta medida terapéutica debe ser selectiva, de tal forma que se debe aportar el componente sanguíneo deficitario y evitar los posibles efectos adversos relacionados con la transfusión de los componentes que no son necesarios.

La necesidad de administración específica del elemento sanguíneo deficitario conlleva la obtención por separado de los diferentes componentes sanguíneos que se van a utilizar en medicina transfusional, que van a ser principalmente: hematíes (para el soporte de pacientes con anemia), plaquetas (para prevención y control del sangrado en pacientes con alteraciones plaquetarias) y plasma (utilizado fundamentalmente para la reposición de factores de coagulación en pacientes con alteraciones de la hemostasia).

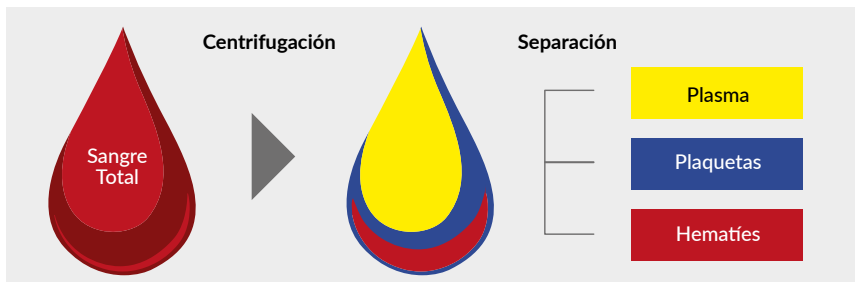
¿Cómo se pueden obtener estos componentes sanguíneos individualizados?. Existen dos métodos:

1. Mediante la donación específica de los componentes sanguíneos por un procedimiento de aféresis. En este caso, el donante se conecta a un equipo que recoge la sangre del donante, la procesa en su interior y va separando el componente sanguíneo que precisamos, reintegrando al donante el resto de la sangre. De esta forma podemos obtener del donante directamente concentrados de hematíes (eritroaféresis), concentrados de plaquetas (plaquetoféresis), o unidades de plasma (plasmaféresis), de forma aislada o combinada (aféresis multicomponente, como, por ejemplo, obtención de un concentrado de plaquetas y una unidad de plasma en el mismo procedimiento).

2. Mediante el fraccionamiento de una donación de sangre total. La mayor parte de las donaciones de sangre consisten en la extracción de 450 ml de sangre total. Esta unidad va a ser sometida en el banco de sangre a un procesamiento (basado en centrifugación-separación) que permite obtener a partir de la misma un concentrado de hematíes, un concentrado de plaquetas y una unidad de plasma (figura 5). A diferencia de las aféresis la cantidad de plaquetas que se obtiene de cada unidad de sangre total es escasa, por lo que se mezclan varios concentrados de plaquetas «unitarios» para conseguir una unidad transfusional que sea eficaz en los pacientes adultos.

Cada componente sanguíneo requiere unas condiciones diferentes de almacenamiento para preservar su viabilidad y funcionalidad de la mejor manera posible. De este modo, los hematíes pueden almacenarse hasta 42 días (4 °C), las plaquetas hasta 5-7 días (22 °C) y el plasma hasta 36 meses (≤ -25 °C). La congelación de hematíes y plaquetas permite un almacenamiento de los mismos a largo plazo en circunstancias específicas. Asimismo, a partir del plasma pueden obtenerse hemoderivados (albúmina, factores de la coagulación, inmunoglobulinas u otras sustancias) mediante procedimientos de fraccionamiento industrial.

Figura 5. Fraccionamiento de sangre total



20 Otros componentes sanguíneos

La **sangre total** y sus **componentes sanguíneos** proceden de una donación procedente de individuos sanos, altruistas y voluntarios obtenida por el personal cualificado de los centros de donación regional, sea en puntos fijos como en unidades móviles. La donación puede ser de sangre total y a partir de ella, tras una serie de procesos de centrifugación, filtración, e incluso inactivación, se pueden obtener diferentes componentes sanguíneos.

Los componentes sanguíneos habitualmente utilizados para uso clínico son: los **concentrados de hematíes** (los glóbulos rojos), las **plaquetas** y el **plasma** (parte líquida de la sangre rica en diferentes proteínas). Cada componente tiene una forma de almacenamiento y una caducidad diferente. De forma general, los hematíes se conservan entre 2 a 6 °C durante 35-42 días, según conservante; las plaquetas, a 22 °C en agitación continua, entre 5 a 7 días; y el plasma, por debajo de -20° o -30 °C, de dos a tres años. Esto limita la disponibilidad y accesibilidad de algunos de ellos.

La donación de sangre total, que luego será procesada por centrifugación para la obtención de los componentes sanguíneos, existe la donación de componentes selectivos por medio del procedimiento de «**aféresis**». Se entiende por aféresis al método que mediante el uso de separadores celulares permite la obtención selectiva de uno o más componentes de la sangre del donante, con devolución a este de los componentes no seleccionados. Los componentes más frecuentemente obtenidos son las plaquetas –de uso más frecuente en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia o sometidos a trasplantes de progenitores– y el plasma.

A partir del plasma no utilizado en transfusión, se obtiene por medio de procesos industriales, diferentes proteínas con funciones muy importantes, como los factores de coagulación o las inmunoglobulinas, que no somos todavía capaces de fabricar y que serán envasados y etiquetados para su uso como fármacos derivados plasmáticos por los Servicios de Farmacia Hospitalarios. Estos **hemoderivados** plasmáticos son múltiples, todos igual de importantes, muchos de ellos utilizados para el tratamiento sustitutivo o de soporte de enfermedades raras. Entre los hemoderivados más consu-

midos están: la albúmina, las inmunoglobulinas, los factores anti-hemofílicos (como los factores VIII o IX), la alfa1-antitripsina, la antitrombina III, el fibrinógeno o los concentrados de complejos protrombínicos, entre otros.

Antes de cada donación los candidatos a donantes de sangre recibirán información previa por escrito y en lenguaje comprensible, como mínimo, acerca de las condiciones y actividades que excluyen de la donación y de la importancia de no dar sangre si le son aplicables algunas de ellas. Los criterios siguientes que se aplican a las donaciones homólogas de sangre total y de aféresis: Los **límites de edad** son de 18 a 65 años, aunque para «nuevos» donantes mayores de 60 años –a discreción del médico–; y los mayores de 65 años pueden con permiso del médico que será concedido con carácter anual; El peso corporal debe ser mayor de 50 Kg.

21 Beneficios de la donación de sangre. Binomio donante-paciente

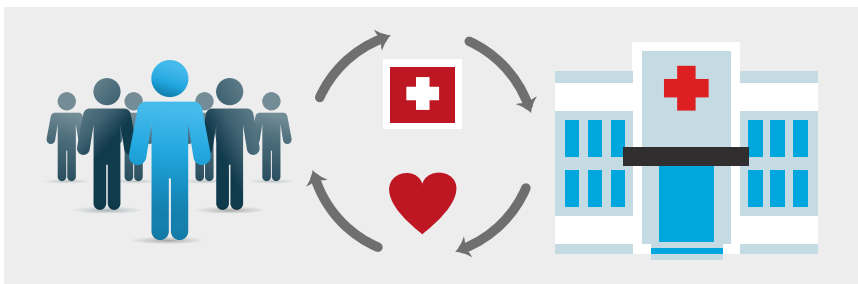
La sangre como producto terapéutico es un elemento indispensable entre las medidas de soporte necesarias en cirugía, traumatología o diversas patologías médicas. Sin embargo, a pesar de los grandes avances médicos y tecnológicos, la sangre humana no puede fabricarse en un laboratorio y sólo puede conseguirse mediante un acto solidario de donación.

La donación de sangre es un acto voluntario, altruista y responsable:

- La voluntariedad en la donación supone un ejercicio de libertad. El donante tiene sus motivos personales que le han llevado a donar y decide cuándo y dónde va a realizar la donación.
- La donación de sangre es un acto altruista y no remunerado, de tal forma que de la misma el beneficio personal que se obtiene es la satisfacción de haber realizado un acto que aliviará a un enfermo, mejorando su calidad de vida e incluso salvándole la vida. Relacionado con esta circunstancia hay que destacar el anonimato en el que se desenvuelve la relación donante-paciente en transfusión. El donante no sabe en qué paciente se transfunde su sangre, ni el paciente conoce al donante del que se ha obtenido la sangre que se le transfunde.

- La donación es un acto de responsabilidad, tanto individual como colectiva. En la sociedad hay pacientes que requieren tratamiento transfusional y personas voluntarias y altruistas que permiten con su donación cubrir estas necesidades. Con los medios actuales y la separación de los componentes sanguíneos a partir de la donación de sangre total, una donación es capaz de atender los requerimientos de hasta tres pacientes (transfusión de hematíes, plaquetas y plasma), por lo que se multiplica el efecto beneficioso de la misma. La donación de sangre es un acto seguro, sin apenas efectos adversos y bien tolerado, que no tiene repercusiones perjudiciales sobre la salud del donante, pero sí aporta grandes beneficios a los pacientes que necesitan una transfusión. Por otra parte, los componentes sanguíneos no se conservan indefinidamente, sino que tienen un periodo de caducidad, hecho que junto a las necesidades continuas en los hospitales exigen mantener un nivel adecuado de donaciones a lo largo del tiempo para poder satisfacer las necesidades de sangre en una determinada comunidad.

En definitiva, la donación de sangre representa un compromiso de solidaridad, tanto personal como social. El derecho de los pacientes a recibir una transfusión cuando la necesitan implica que muchas personas, de forma voluntaria, altruista y responsable han donado su sangre y han contribuido al desarrollo de una sociedad mejor.



22 Donación de sangre autóloga. Sangrías terapéuticas

La donación de sangre total o de sus componentes sanguíneos por medio de aféresis son actos voluntarios y altruistas. A estos efectos, se define la donación voluntaria y altruista como aquella en la que la persona dona sangre, plasma o componentes celulares por su propia voluntad y no recibe ningún pago por ello, ya sea en efectivo o en alguna especie que pueda ser considerada sustituto del dinero. Este tipo de donación habitual en los países desarrollados, no lo es así en el resto del mundo. Sigue siendo habitual la donación «pagada», la «familiar» o por «reposición» en muchos países del mundo, y menos segura. El donante de sangre no debe buscar ningún beneficio particular, a parte de la sensación del deber cumplido, de la satisfacción de saber que puede estar salvando alguna vida, pero sobre todo mejorando la calidad de vida y dando una oportunidad a varios pacientes, con frecuencia muchos afectos de enfermedades raras.

Según el código ético internacional **«El donante no se beneficia físicamente de la donación y, por lo tanto, el donante debería exponerse al menor daño posible, conforme al principio de no maleficencia»**, y de esta manera podremos obtener la sangre más segura, que, usada óptimamente, nos permitirá conseguir el máximo beneficio del receptor que realmente la necesita, en las condiciones correctas, conforme al principio ético de la beneficencia, justicia y equidad.

En cambio, se entiende por **donación autóloga** la sangre y componentes extraídos de una persona y dedicados exclusivamente a su transfusión autóloga posterior u otra aplicación terapéutica a la misma persona. En este caso coexiste en la misma persona la situación previa de donante y posterior de paciente-receptor. Este tipo de donación se debe reservar a pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos muy sangrantes con elevado consumo de concentrados de hematíes; a aquellos pacientes que sean portadores de anticuerpos contra grupos sanguíneos por lo que sea difícil conseguir sangre compatible o con antecedentes de reacciones transfusionales graves; donantes de médula ósea; o aquellos pacientes que no deseen, por cuestiones religiosas o éticas, recibir sangre procedente de donantes o alogénica.

Con esa misma filosofía y fundamento, aquellos pacientes que no tienen un donante de progenitores hematopoyéticos compatibles o que dentro del esquema de tratamiento recomendado de su enfermedad –como en el mieloma múltiple– pueden hacer una donación para ellos mismos o «autóloga» frente a la fuente de progenitores procedente de un donante sano HLA idéntico, sea «familiar» o del registro internacional de donantes de médula ósea.

No obstante, no hay que obviar que hay estudios epidemiológicos clásicos que alimentan la creencia de que los donantes habituales de sangre tienen menos enfermedades cardiovasculares, menos trombosis y menos hepatopatías, protegiéndoles de la sobrecarga de hierro. No hay que obviar, que la propia selección de donantes sanos y el propio compromiso social de los donantes hacen que se cuiden más, quienes están sanos siguen donando. Sin embargo, el déficit de hierro puede ser una consecuencia de la donación excesiva, por lo que debemos personalizar el ritmo de donación de sangre total, a dos repartidas al año, e invitar a todos los donantes a convertirse en donante de aféresis o de componentes.

Entre los supuestos beneficios de la donación, y otro ejemplo de binomio «paciente-donante», están las «sangrías» o «flebotomías terapéuticas», que es una terapia y nunca una donación. Es cierto que ciertos pacientes con sobrecarga férrica o de poliglobulias, primarias o secundarias, se benefician, entre otras medidas dietéticas e higiénicas, de la extracción terapéutica de sangre.

Los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria, una enfermedad rara consecuencia de una mutación en el gen HFE del cromosoma 6, sólo después de la normalización de sus niveles de hierro tras dieta y sangrías, si no tienen afectación orgánica, cuando se asegure su altruismo, podrán volver a ser o convertirse en donantes de sangre. El Comité Científico de Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad español hace unos años (octubre de 2006) emitió unas recomendaciones específicas y claras para el correcto manejo de pacientes afectados o diagnosticados de hemocromatosis hereditaria para que puedan ser aceptados como donantes.

23 Quimioterapia

La quimioterapia es una estrategia terapéutica en la que se utilizan diferentes tipos de medicamentos (sustancias químicas) con el fin de detener el crecimiento de las células tumorales e inducir la muerte de estas células. Suele ser un tratamiento sistémico, es decir que los medicamentos se infunden de forma intravenosa o vía oral y se distribuyen por todo el organismo.

Como reseña historia, el uso de la quimioterapia, en las enfermedades neoplásicas o cancerosas, se remonta a la década de 1940, donde se evidenció que el uso de medicamentos que bloquean el metabolismo del ácido fólico eran capaces de eliminar las células de la leucemia linfoblástica de manera eficaz (*ref 2 wintrobe). De igual forma, en ese primer uso se puso de manifiesto que aunque se lograba eliminar de la circulación las células tumorales, estas volvían a aparecer y que era necesario administrar dosis sucesivas que se denominan ciclos de quimioterapia.

La forma de actuar de los medicamentos quimioterápicos es variada, el objetivo de estos tratamientos es interferir con la replicación celular, en particular con la formación del ADN; partiendo del punto de que las células tumorales/leucémicas se replican a una velocidad mayor, esto las hará más sensibles al efecto de dichos agentes. Si la magnitud del daño al ADN del núcleo celular es suficientemente grave y las células no pueden repararlo, el proceso de replicación no puede continuar y las células entran en un proceso de muerte celular programada que se llama apoptosis.

La apoptosis o muerte celular programada es la vía normal que tiene el cuerpo para eliminar las células innecesarias, dañadas o infectadas. En este proceso las células se reducen, se condensan, su ADN nuclear se rompe y la célula se fragmenta y son eliminadas del cuerpo sin causar inflamación o daño a los tejidos o células cercanas.

Como puede imaginarse, todos los agentes quimioterápicos causan daño en todas las células, tanto las normales como las tumorales o leucémicas, sin embargo, las células normales tienen sus mecanismo de reparación in-

tactos y se ven menos afectadas, aunque siempre las células de rápido crecimiento como las células de las mucosas digestivas se pueden ver afectadas y eso justifica la presencia de mucositis (inflamación, ulceración de las mucosas) después de algunos tratamientos quimioterápicos, al igual que la caída del cabello.

Hay varios factores importantes para que el proceso de reparación celular y apoptosis se mantenga intacto, dentro de ellos está el rol de la proteína P53 que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17. Cuando las células leucémicas o tumorales tienen la mutación del P53 o una deleción del brazo corto del cromosoma 17 (del17p), muestran resistencia a los agentes quimioterápicos confiriendo mal pronóstico, por ello, siempre que se puede, se hace un análisis de las mutaciones y alteraciones cromosómicas antes de iniciar un tratamiento.

Existen muchos tipos de agentes quimioterápicos, se agrupan de acuerdo a su origen o a su mecanismo de acción, los grupos mas representativos son:

1. Anti-metabolitos:

- Análogos del ácido fólico: Metotrexato que es ampliamente utilizado en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas y en los linfomas con riesgo o infiltración a nivel del sistema nervioso central. También a dosis bajas se utiliza como inmunosupresor para tratar enfermedades reumatológicas. El ácido fólico es necesario para la formación del ADN, el metotrexato inhibe una enzima que se llama tetra-hidrofolato reductasa y con ello disminuye la cantidad de folatos (compuestos derivados del metabolismo del ácido fólico) intracelulares necesaria para la formación de ADN y de proteínas, induciendo la apoptosis.
- Análogos de las pirimidinas: arabinósido de citosina o citarabina: es posiblemente el tratamiento más utilizado para tratar las leucemias mieloblásticas. El ADN está formado por unas moléculas que se llaman nucleótidos, estos pueden ser pirimidinas (citosina y timina) o purinas (adenosina y guanina). La citarabina compete con la citosina y bloquea la replicación del ADN. La gemcitabina es otro quimioterápico de este grupo.

100 preguntas que debes conocer sobre...

- Análogos de las purinas: dentro de este grupo se incluye la cladribina, fludarabina, la 6-mercaptopurina, tioguanina y la azatioprina. Todas pueden utilizarse en el tratamiento de las leucemias agudas, algunas de ellas como la cladribina, la fludarabina también son ampliamente utilizadas en el tratamiento de los linfomas. La azatioprina es usada como inmunosupresor para enfermedades autoinmunes.
- 2. Alcaloides de la vinca. En este grupo se incluyen: etopósido, vincristina y vinblastina, compuesto derivados de plantas. Que causan un daño en la última fase de la replicación celular, impidiendo que las células se dividan. El etopósido deriva de la planta *Podophyllum notatum*, se utiliza para el tratamiento de las leucemias y de los linfomas. Vincristina y vinblastina, derivan de la vica rosea, con función similar al etopósido.
- 3. Agentes alquilantes: en este grupo se caracteriza por hacer un daño directo al ADN celular al incorporar un compuesto que se llama grupos alquilo que impiden la replicación celular, dentro de ese grupo se incluye el clorambucilo que es utilizado en la leucemia linfática crónica y el melfalán que se utiliza como terapia de acondicionamiento durante el trasplante.
- 4. Productos derivados del platino: en este grupo se incluyen el cisplatino y carboplatino, estas moléculas interfieren con la replicación celular, en especial, dañando las uniones donde participa el nucleótido guanina. Se utiliza para tratamiento de linfomas y de cánceres sólidos.
- 5. Inhibidores de la enzima topoisomerasa II: en este grupo cabe destacar a la adriamicina o doxorubicina que es ampliamente en el tratamiento de los linfomas como parte del esquema CHOP. Su efecto bloquea la formación del ADN de doble cadena, impidiendo la replicación celular.

Existen actualmente diversos quimioterápicos fuera de estos grandes grupos, hay derivados de la vitamina A o retinoides como el bexaroteno que se utiliza para el tratamiento de linfomas cutáneos, también hay que tomar

en cuenta a la isotretinoína que se utiliza para la leucemia promielocítica aguda y al arsénico que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de esa misma leucemia.

24 Radioterapia

La radioterapia se puede definir como la utilización de radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades malignas. Las fuentes que generan rayos X para tratamiento tienen una potencia 100 veces mayor que las radiaciones que se emplean para realizar una radiografía. Otra característica importante es que estas radiaciones pueden focalizarse en zonas muy limitadas, sin dañar al tejido que se encuentra alrededor. La mayoría de las radiaciones utilizadas son rayos gamma, pero pueden ser otro tipo de partículas como los electrones y más recientemente los neutrones los que pueden ser aplicados mediante un acelerador de partículas.

Las bases biológicas de este tratamiento son derivadas del efecto que hace la radiación sobre el DNA celular lo que induce a la reparación del mismo a través del mecanismo intracelular, sin embargo, la diferencia entre las células normales y las malignas matiza la sensibilidad a la destrucción provocada por la irradiación que está influenciada por la cantidad de oxígeno en el tejido, a menor cantidad de oxígeno mayor resistencia a la irradiación.

Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer en el mundo pueden beneficiarse en algún momento de su evolución de un tratamiento con radiación bien sea con carácter paliativo o curativo en dependencia del tipo de tumor, localización, tamaño y sensibilidad de la célula maligna. En las neoplasias hematológicas este tratamiento es especialmente útil en Linfoma de Hodgkin y Mieloma Múltiple o solitario.

Para la aplicación de este tipo de tratamiento se requiere de un equipo de profesionales especialistas en radioterapia, físicos y técnicos en el manejo de las máquinas, equipos y programas informáticos. La planificación del tratamiento precisa realizar medidas en los diferentes tejidos y direcciones de los rayos para evitar dañar los tejidos sanos y ser completamente efica-

ces en las células malignas. La medida se realiza en unidades que se llaman rad y significa la absorción de 100 hercios de energía por gramo de tejido, actualmente se utiliza el sistema internacional de unidades que es el Gray (Gy) que equivale a 100 rads, normalmente se fracciona en centi-Grays es decir 1 rad y se distribuye en el tiempo programado.

Efectos adversos: La mayoría de los pacientes toleran bien la radioterapia, aunque hay que tener en cuenta la diferente sensibilidad de los tejidos por donde pasa la radiación, por ejemplo, la piel y las mucosas se inflaman, irritan y duelen, en casos extremos pueden producirse úlceras. En la mucosa intestinal produce enteritis y diarrea y a veces náuseas, cefalea y malestar general. Estos efectos secundarios se pueden prevenir o contrarrestar con cremas protectoras, analgésicos, antiinflamatorios y antidiarreicos.

25 Trasplante de médula y tipos

El trasplante de médula, propiamente dicho trasplante de progenitores hematopoyéticos (células madre hematológicas), es una estrategia terapéutica que ofrece la posibilidad de administrar una dosis de quimioterapia intensa, en caso del trasplante mieloblatoivo, y la reconstitución inmune, ya que el sistema hematopoyético, lleva implícito el sistema inmunológico.

Para clasificar el trasplante podemos considerar varios aspectos:

1. El donante de progenitores hematopoyéticos;
 - Autólogo: en este caso se utilizan las mismas células del paciente.
 - Alogénico: en este caso las células son de un donante, este puede ser:
 - * Singénico: hermano idéntico – gemelo.
 - * HLA-compatible de hermano (de donante emparentado).
 - * HLA-compatible de donante no emparentado: en este caso se usa donantes de la red nacional o internacional de donantes, la dificultad en este caso es encontrar un donante

compatible, según la red de donantes del sistema nacional de EE.UU., solo 8% de los donantes registrados llegan a ser compatibles con algún paciente, de ahí la importancia de incluir al mayor número de posibles donantes (www.bethematch.org). Para clasificar la compatibilidad actualmente se usan 10 subtipos o identidades del sistema HLA, así un donante puede ser 10/10, 9/10, 8/10 o 7/10, según las identidades o subtipos del sistema HLA que comparta con el donante, idealmente, siempre se busca al donante más compatible.

- * No HLA-idéntico: en esta modalidad entran los de donante no emparentados que no son completamente idénticos y los trasplantes haploidenticos. Esta última modalidad de trasplante ha venido a resolver el problema de la compatibilidad de donantes, en este caso, el donante pueden ser los padres, hermanos/as o hijos/as del/la paciente, siempre y cuando compartan un haplotipo. Todos tenemos 2 haplotipos del sistema HLA o sistema mayor de compatibilidad leucocitaria, uno heredado de la madre y uno del padre, por lo cual siempre los padres y los hijos son haploidenticos entre sí. Haplo significa simple o singular, es decir la mitad del sistema de compatibilidad.

Todos los trasplantes alogénicos, conllevan el riesgo de enfermedad de injerto contra receptor (EICR), este es un fenómeno en el cual el sistema inmune del donante (el nuevo sistema inmune) ataca al organismo del receptor, también se conoce con las siglas de EICH (Enfermedad de Injerto Contra Huésped). Por ello todos los pacientes sometidos a un trasplante alogénico reciben tratamiento inmunosupresor concomitante, acorde a la modalidad del trasplante y el acondicionamiento elegido.

2. El tipo de acondicionamiento: el acondicionamiento es el tratamiento quimioterápico que se utiliza para preparar el nicho medular para que las nuevas células madre se implanten y también para administrar una dosis de quimioterapia contra el tumor o leucemia. Según el acondicionamiento el trasplante puede ser:

100 preguntas que debes conocer sobre...

- Mieloablatoivo: es un acondicionamiento con quimioterapia intensiva, incluye agentes alquilantes como el busulfán o melfalán, solo se utiliza en pacientes jóvenes, de preferencia en los pacientes jóvenes con leucemias agudas. Los trasplantes autólogos son mieloablatoivos, generalmente se utilizan para el mieloma múltiple en pacientes de menos de 70 años como consolidación tras el tratamiento inicial y en pacientes con linfomas en recaída o con linfoma de tipo célula T.
 - No mieloablatoivos o de intensidad reducida: es conocido que los regímenes mieloablatoivos conllevan una toxicidad alta, que causan complicaciones en el paciente que pueden llegar a poner en peligro su supervivencia. El desarrollo de los acondicionamientos no mieloablatoivos ha permitido ofrecer esta modalidad de tratamiento a más pacientes. Hay que recordar que el trasplante de progenitores hematopoyéticos es la única modalidad terapéutica potencialmente curativa para diversas enfermedades hematológicas.
3. La fuente de los progenitores hematopoyéticos:
- Progenitores obtenidos mediante punción directa de la médula ósea del donante. En este caso, el donante, bajo anestesia general, es puncionado repetidamente a nivel de las crestas ilíacas para obtener los progenitores hematopoyéticos.
 - Progenitores obtenidos de sangre periférica: como su nombre indica, aquí la recolección de células madre es diferente. Primero al donante se le administran hormonas de crecimiento granulocitario, conocidos como factores de estimulación granulocitaria (GM-CSF, por sus siglas en inglés), tras 3 días con inyecciones cada 12 horas, en una dosis ajustada a peso, se analiza el recuento de células en la sangre periférica, y si hay circulación de células madre (progenitores) en cantidad suficiente se realiza una aféresis de los mismos. La aféresis se realiza mediante venopunción de dos venas, una en cada brazo, en la cual por una vía se obtiene sangre que pasa a una máquina de aféresis que la centrifuga y separa las células madre y las almacena en una bolsa especial para

ello y el resto de la sangre lo regresa al donante por la otra vía; es un proceso que en caso de no tener un calibre adecuado de las venas, se le debe colocar un catéter venoso central al donante.

- Células de cordón umbilical: en este caso se utilizan las células madre de sangre cordonal que se recoge durante los partos, es una fuente alternativa que requiere un buen sistema de recolección y almacenamiento.

26 Inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades hematológicas

La inmunovigilancia, es un término que se utiliza desde 1950, se basa en las observaciones de Paul Ehrlich, que observa una relación entre la robustez del sistema inmune y la aparición de neoplasias. La inmunovigilancia postula que nuestro sistema inmune realiza una vigilancia del resto de las células y destruye aquellas células que expresen características anormales, ya sea porque están infectadas o porque han adquirido lesiones que las convierte en células cancerígenas o tumorales.

Nuestro sistema inmune nos defiende utilizando dos vías principales, una es mediante la creación de anticuerpos, por ejemplo cuando se recibe una vacuna, esto hace que los linfocitos B se transformen en células generadoras de anticuerpos que brindaran una protección en el momento de que el organismo se ponga en contacto con dicho germen o antígeno. Este sistema de vacunación también ha sido explorado en enfermedades neoplásicas.

La otra parte efectora del sistema inmune son los linfocitos T y linfocitos NK, se les conoce como la inmunidad celular, estos linfocitos son capaces de inducir la apoptosis de forma directa a las células que identifican como potencialmente dañinas o anormales.

Bajo esta óptica, la primera herramienta de inmunoterapia que se ha utilizado son los anticuerpos monoclonales.

Rituximab, es un anticuerpo generado mediante bioingeniería, que es capaz de unirse a los linfocitos B, tumorales o no, que expresen el antígeno de

diferenciación CD20. Fue aprobado por las agencias reguladoras en 1997, y está incluido en la lista de los medicamentos esenciales por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se utiliza ampliamente para todos los linfomas de células B que expresen CD20, incluyendo la leucemia linfática crónica, los linfomas de célula grande B, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, linfoma tipo Malt y también para las leucemias que expresen este antígeno.

Otros anticuerpos monoclonales que han aparecido de forma posterior son el ofatumumab y el obinotuzumab, ambos anti CD20, otra modalidad mixta es el 90Ytrium-Ibratumumab-Tiuxetan que combina un anticuerpo monoclonal anti CD20 como es el ibratumumab con un quelante (tiuxetan) con una molécula radiactiva (90Ytrium), de esta forma ofrece combinar la radioterapia con la inmunoterapia. Su uso está indicado en el tratamiento de los linfomas CD20 con buenos resultados.

Existen otros anticuerpos monoclonales que tienen diferentes dianas, dentro de ellos están: alemtuzumab, actualmente en desuso, fue la terapia de elección durante muchos años para las leucemias linfáticas crónicas de alto riesgo. El gemtuzumab ozogamicin, no está comercializado actualmente, pero se ha usado para las leucemias mieloblasticas, es un anticuerpo dirigido a las células CD33+. El brentuximab-vedotin, combina el anticuerpo monoclonal antiCD30 brentuximab con la vedotina (monometil auristatin E), un quimioterápico que actúa inhibiendo la replicación celular (mitosis), derivado del molusco marino *Dolabella auricularia*. El brentuximab-vedotin está indicado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en recaída y el linfoma anaplásico de células grandes. Recientemente ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de linfomas cutáneos CD30+ en recaída. Con similar concepto se ha desarrollado el inotuzumab ozogamicin, que combina un anticuerpo monoclonal, el inotuzumab dirigido contra las células CD22+, y el ozogamicin, un quimioterápico, se ha evidenciado su utilidad en el manejo de la leucemia linfoblástica aguda en recaída.

Otros anticuerpos monoclonales son los anticuerpos dobles o bi-específicos, estos anticuerpos logran poner en contacto las células tumorales con células del sistema inmune, con lo cual además del efecto inductor de apoptosis de su acción directa, añade el efecto antitumoral directo de los

linfocitos que recluta. Dentro de estos anticuerpos biespecíficos están el blinatumumab en uso en la leucemia linfoblástica.

Otra parte de la inmunoterapia, la más reciente, es la potenciación de la terapia celular. Partiendo del hecho de que para que exista el tumor, esas células tumorales han tenido que burlar a las células del sistema inmune, se han hecho muchos estudios que han ido dilucidando lo que hoy conocemos como sinapsis inmunológica. Actualmente sabemos que existen ciertas proteínas que están en la superficie de las membranas de las células tumorales y otras que están en la superficie de las células inmunitarias, llámense linfocitos T, estas proteínas o antígenos son necesarios para que el linfocito T reconozca a la célula tumoral y la ataque. Dentro de esos antígenos destacan el antígeno de apoptosis (*programed dead*) PD-1 y su ligando o contrapartida (PD-1L), otros antígenos conocidos como CTL4. Los medicamentos que se han diseñado a raíz de estos descubrimientos permiten potenciar el sistema inmune logrando controlar el crecimiento tumoral. Dentro de esos medicamentos se incluyen el nivolumab y el pembrolizumab, ambos son anti-PD1 con uso en el linfoma Hodgkin en recaída. Muchos ensayos clínicos están actualmente en marcha con nuevos fármacos que ofrecen la posibilidad de alcanzar tratamientos libres de quimioterapia.

Como último aspecto, cabe mencionar a las células T de antígeno modificado, conocidos por las siglas en inglés CAR-T cells (*chimeric antigen receptor T cell*), estas células están modificadas mediante bioingeniería, de tal manera que son capaces de identificar un antígeno en las células tumorales y dirigir su efecto antitumoral hacia dichas células, potenciando su función, es aún una terapia en desarrollo muy prometedora.

27 Terapia génica

El concepto de terapia génica implica la introducción o transferencia de ADN nuclear con la finalidad de aportar una copia de gen sano. Recientemente ese concepto se ha ampliado a la modificación genética de dicho gen. Nuevas tecnologías como la CRISPR que es un sistema en el cual se puede modificar una secuencia de un gen y corregir el defecto (mutación)

restableciendo la generación de la proteína/molécula normal, es decir devolviéndole la funcionalidad al gen.

Las enfermedades que implican un solo gen, como son la talasemia, la hemofilia y algunas enfermedades de depósito lisosomal, son las enfermedades donde más se ha avanzado.

El concepto de la terapia génica busca solucionar el problema o defecto directamente en la fuente del problema. La modalidad de transferir una copia del gen sano a las células afectas, implica el uso de un vector, este vector suele ser un virus, en concreto se han utilizado los adenovirus, en especial el adenovirus AV9. Actualmente estas modalidades siguen en estudio tanto a nivel de laboratorio con resultados prometedores en ensayos en modelo en animales. [Du et al. Human Gen Therapy 2018]

La tecnología CRISPR [Pennisi E, Science 2013], es un método de corrección del ADN mediante bioingeniería. Involucra una guía o sonda capaz de identificar la zona del gen defectuoso y una enzima que tiene la función de reescribir esa secuencia de ADN, es decir repararla. Actualmente esta a nivel de investigación *in vitro*, con un panorama prometedor.

El uso de terapia génica no es nuevo como tal, pero son los recientes avances en bioingeniería que han acelerado recientemente su expansión.

28 Si acudo a un centro hospitalario diferente del que me corresponde, para solicitar un segundo diagnóstico, realizarme alguna prueba complementaria y/o participar en un ensayo clínico. ¿Mantendría mis derechos como paciente si regreso al hospital de partida?

En ambos casos se mantienen los derechos como paciente en el hospital de partida.

Una segunda opinión médica no es un cambio de especialista ni es una derivación fuera de la Comunidad Autónoma de Aragón.

La segunda opinión médica es un derecho de los pacientes reconocido en la Ley 6/2002, de 15 de abril, de Salud de Aragón en su Título II, el artículo

4.1.j., y regulado por el Decreto 35/2010, de 9 de marzo, del Gobierno de Aragón.

La segunda opinión médica es un nuevo informe médico que podrá solicitar el paciente afectado por alguno de los procesos recogidos en dicho Decreto 35/2010. El informe será realizado por un profesional diferente del que emitió el primer diagnóstico o propuesta terapéutica.

En el informe de segunda opinión se indicará si se confirma o no el diagnóstico o tratamiento inicial. Cuando el informe de segunda opinión coincida con el diagnóstico o con el tratamiento propuesto inicialmente, el paciente continuará recibiendo la atención sanitaria en el centro del Sistema Sanitario Público de Aragón donde venía siendo asistido.

En caso de que no se confirme el diagnóstico o tratamiento propuesto inicialmente, se emitirá uno nuevo; el paciente deberá elegir entre las diferentes alternativas diagnósticas o terapéuticas.

El Departamento de Salud y Consumo garantizará al paciente la atención clínica precisa para el diagnóstico o el tratamiento propuesto en el informe de segunda opinión médica, siempre que esté incluida dentro de las prestaciones comprendidas en la Cartera de Servicios de la Comunidad Autónoma de Aragón.

29 Hasta ahora he estado tomando un tratamiento con un medicamento de marca, pero en la última visita mi médico me indicó que iba a empezar a tomar un medicamento genérico. ¿Estoy obligado al cambio de medicamento?

Desde el 1 de enero de 2016 es efectivo el cambio del texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos que permite la dispensación indistinta de genérico o marca ante una prescripción por principio activo (PPA). Es decir que, si el médico prescribe el fármaco por principio activo, bien sea en receta papel o electrónica, a igualdad de precio entre ambos el paciente va a poder elegir si se lleva un medicamento

de marca o uno genérico en la farmacia. De este modo, se acaba con la priorización del medicamento genérico que había venido rigiendo la dispensación en la PPA desde que se aprobó el Real Decreto-ley 16/2012.

30 ¿Qué diferencias hay entre un medicamento de marca y uno genérico?

Un medicamento genérico, según se describe en el Real Decreto 1345/2007, artículo 2.35, es «*el medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bio-equivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad*». Esto quiere decir que el genérico debe tener la misma composición en cantidad y calidad de principio activo, el mismo aspecto (pastilla, jarabe, cápsula) y debe haber demostrado que ejerce el mismo efecto en el mismo tiempo y en la misma forma que el medicamento de marca. Además, es preciso que hayan transcurrido 10 años desde que comenzó a comercializarse el medicamento de referencia (el de marca), demostrándose de forma clara que es útil, no tiene efectos secundarios serios que motiven su retirada ni ninguna otra contraindicación para su síntesis y comercialización como genérico. Y que no lleve ningún nombre comercial en el envase, tan sólo el nombre del principio activo.

31 ¿Son los medicamentos de marca igual de efectivos que los genéricos?

Como queda explicado en la anterior respuesta, el medicamento genérico debe tener la misma composición en cantidad y calidad de principio activo, el mismo aspecto (pastilla, jarabe, cápsula) y debe haber demostrado que ejerce el mismo efecto en el mismo tiempo y en la misma forma que el medicamento de marca. Por tanto, se presupone que la eficacia sería la misma, sin embargo, también suele comentarse que «el medicamento genérico no me sienta igual de bien», esto se podría explicar por la diferencia en los excipientes (aunque por supuesto estén aprobados por la agencia del medicamento correspondiente) o por el factor psicológico de la confianza hacia

una marca concreta, etc. Por otro lado, añadir que el Ministerio de Sanidad somete a exámenes científicos y de calidad a todos los fármacos comercializados en España, tanto genéricos como de marca. A su vez los excipientes utilizados para formular los medicamentos deben ser también admitidos como excipientes autorizados y los utilizan indistintamente todos los fabricantes de medicamentos según las mismas normas europeas

32 ¿Los efectos secundarios en un medicamento de marca y otro genérico son iguales?

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios avala que el efecto terapéutico en el organismo del medicamento genérico es igual que el del medicamento de referencia. Por eso los efectos secundarios posibles, deberían ser también los mismos, aunque hay que tener en cuenta la diferencia en los excipientes y por tanto pueden producirse algunos efectos adversos no esperados.

Para ver la información sobre los efectos secundarios de un medicamento ver la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios:

<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>.

Consulte a su médico antes de tomar ningún medicamento.

33 ¿Es importante como tomar los medicamentos? ¿Qué ocurre si un día no me acuerdo de tomar mi dosis?

Es muy importante tomar correctamente los medicamentos. En esto hay que ser muy cuidadoso tanto si nos advierten que se tomen en ayunas o no, en presencia o ausencia de ciertos alimentos, etc. Estas indicaciones nos las dará nuestro médico, farmacéutico o incluso se pueden leer en el prospecto en el apartado de Posología y como tomar su medicamento. Y ante cualquier duda por supuesto, consultar a su médico.

34 ¿Qué efectos secundarios pueden tener los distintos tratamientos?

Los medicamentos en general mejoran nuestra vida ya sea reduciendo dolores, ayudando a combatir infecciones o controlando ciertas condiciones que provocan la enfermedad. Pero los medicamentos también pueden causar reacciones adversas no deseadas.

Un problema importante a tener en cuenta, es la interacción entre fármacos, entre fármacos y alimentos, entre fármacos y plantas medicinales, así como entre fármacos y otras enfermedades presentes.

Las interacciones pueden cambiar el efecto de uno o ambos medicamentos y en ese caso podrían no funcionar o incluso aparecer los tan temidos efectos secundarios.

No obstante, la mayoría son leves, y se van después de dejar de tomar el medicamento, si persisten y el medicamento no se puede dejar el médico valorará la mejor solución en cada caso.

Otro tipo de efecto secundario de los medicamentos son las alergias. Pueden ser leves o graves. Las reacciones en la piel, como urticaria y erupciones cutáneas, son el tipo más común.

Cuando se comienza un nuevo medicamento, lo más conveniente es asegurarse de entender bien cómo tomarlo correctamente, tal y como hemos comentado en la respuesta anterior. De esta forma evitaremos en la medida de lo posible el problema de ciertas interacciones.

35 ¿Son efectivas las terapias alternativas en los tratamientos de estos tipos de enfermedades?

Hay que tener en cuenta que, al igual que los medicamentos en general, tanto las plantas medicinales como otros preparados de venta libre de parafarmacia u homeopatía pueden ocasionar interferencias, y provocar interacciones. Un caso muy conocido es, por ejemplo, el de la hierba de San Juan y los inhibidores de tirosina quinasa. Por eso ante la duda, lo mejor es preguntar a su médico y/o farmacéutico si existen interacciones entre sus

medicamentos habituales y las plantas medicinales u otros preparados que toma o querría tomar.

Por supuesto terapias tipo acupuntura u otros métodos de relajación considerados como terapias alternativas que puedan aportar mejoras en el estado de ánimo y por tanto en su calidad de vida pueden ser beneficiosas incluso. No obstante, repito, antes cualquier duda lo mejor es consultar a su médico o farmacéutico.

36 Me han dicho que soy refractario al tratamiento ¿qué otras alternativas tengo?

Existen varias líneas de tratamiento en la mayoría de las enfermedades y será su médico el que le prescriba el mejor medicamento para su caso en concreto. Y si éste dejara de hacer efecto se cambiaría de tratamiento para conseguir controlar su enfermedad.

37 ¿Puedo quedarme embarazada durante o tras el tratamiento?

Esta pregunta tiene varios matices y diferentes planteamientos según el supuesto en particular. En dependencia del tipo de enfermedad, edad del paciente, características del tratamiento, ¿se trata del propio paciente o es la pareja? Intentamos perfilar algunas situaciones, pero seguramente sea necesario individualizar cada caso.

En términos generales la recomendación es evitar embarazos durante el tratamiento quimioterápico e incluso durante los tratamientos con los fármacos actuales dirigidos a dianas moleculares como anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosinquinasa y otros y esperar hasta 18 meses por lo menos para una recuperación física y funcional antes de plantear un embarazo se desconoce realmente el riesgo para la madre y el feto.

Hay varias entidades potencialmente curables tras tratamiento quimioterápico intensivo o trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes en edad reproductiva, en estos casos previo al tratamiento y en previsión de un futuro embarazo se debe establecer un protocolo de extracción y preservación de óvulos o esperma.

El riesgo de infertilidad en los tratamientos quimioterápicos depende de la edad, el tipo y la dosis recibida, el riesgo de infertilidad en la mujer es mayor después de los 30 años, ya que la reserva de óvulos va disminuyendo con la edad.

En los hombres, la producción de espermatozoides es constante durante toda la vida, los factores de riesgo asociados con la infertilidad en hombres se relacionan estrechamente con la presencia de síntomas generales en el momento del diagnóstico, especialmente la fiebre y la sudoración nocturna.

Cuando se requiere instaurar un tratamiento potencialmente dañino para las células reproductoras, hay que tener en cuenta que: Algunos fármacos producen mayor toxicidad sobre las células reproductoras como la ciclofosfamida o el platino que disminuye la reserva ovárica en dependencia de la dosis, la duración y la edad; se conoce que el 40% de las pacientes menores de 40 años desarrollan infertilidad después de los regímenes de quimioterapia basados en ciclofosfamida. Otros agentes alquilantes inducen un riesgo de infertilidad de 3,98 veces más en comparación con la población general, y el riesgo aumenta cuando el tratamiento se administra de forma prolongada en aquellas entidades de curso crónico. En los hombres tratados con regímenes que contienen platino, la disminución en la producción de espermatozoides se produce casi de forma inmediata. La cortisona también tiene un efecto inhibitor en la producción de espermatozoides.

La recuperación de la función gonadal tiene lugar entre los 6 y 18 meses después de finalizar el tratamiento.

No existe mucha información fidedigna con respecto a las nuevas terapias basadas en anticuerpos monoclonales y las dirigidas a dianas moleculares, los estudios realizados en animales son en algunos de ellos concluyentes con aumento de toxicidad fetal, por otra parte existen diversas publicaciones de series de pacientes tratadas en el embarazo con estos fármacos de nueva generación sin detectar cifras elevadas de abortos espontáneos o malformaciones fetales, bajo peso fetal, complicaciones durante el parto que sean muy diferentes de lo que ocurre en población general. Lo que si conocemos es que los anticuerpos monoclonales son capaces de atravesar barrera placentaria y por tanto llegan al feto, en el caso de los anticuerpos monoclonales contra los linfocitos B, la reducción de linfocitos B es persis-

tente durante 6 meses o más después de finalizar tratamiento y el riesgo de contraer infecciones es superior.

Una pregunta que surge en este contexto: ¿cómo puedo conocer mi reserva ovárica?. Existen varios parámetros orientativos que se pueden medir como la determinación de niveles hormonales y ecografía transvaginal de ovarios en función de la fase del ciclo menstrual, en el caso de situaciones de amenorrea son parámetros más difíciles de interpretar.

Para los pacientes masculinos, la mejor evaluación disponible es el análisis de semen, que proporciona datos sobre el número, vitalidad y movilidad de los espermatozoides. La prueba debe realizarse al menos 3 meses después de la quimioterapia, ya que la espermatogénesis tarda aproximadamente 74 días. También se pueden determinar niveles hormonales en sangre.

El aspecto más importante en pacientes jóvenes con enfermedades potencialmente curables y que quieren preservar la fertilidad es establecer un programa de prevención de la fertilidad. El uso de bloqueantes de la ovulación durante la quimioterapia sigue siendo controvertido, actualmente, no hay evidencia de que la administración de análogos de gonadotropina durante la quimioterapia pueda preservar la función ovárica y aumentar posteriormente la tasa de embarazos, sin embargo las ventajas importantes son el buen control de los ciclos menstruales y la reducción de sangrado irregular

En los casos en los que se quiere establecer un protocolo de criopreservación de óvulos o esperma, siempre se ha de realizar previo al tratamiento y siguiendo las recomendaciones establecidas en cada centro que disponga de esta prestación.

INVESTIGACIÓN & ENSAYOS CLÍNICOS

INVESTIGACIÓN & ENSAYOS CLÍNICOS

38 Y, los ensayos clínicos, ¿qué son?

Son investigaciones clínicas que están reguladas por Real Decreto:

De acuerdo con el Real Decreto 223/2004 se considera como ensayo clínico *«toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, farmacodinámicos y/o detectar las reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia».*

Hay diversas categorías de ensayos.

Según Real Decreto 1090/2015, el más sencillo es el denominado «Ensayo clínico de bajo nivel de intervención». Tiene que cumplir todas las siguientes condiciones:

- Se realiza con medicamentos ya autorizados para su comercialización.
- La aplicación de los medicamentos en investigación se ajusta a las investigaciones previas ya realizadas con ellos y está respaldada por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de los mismos en alguno de los estados miembros implicados en el estudio.
- Se aplican procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento que producen un riesgo mínimo o carga adicional para la seguridad de los sujetos en relación con la práctica clínica habitual.
- Para más información consultar la página de la agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS).

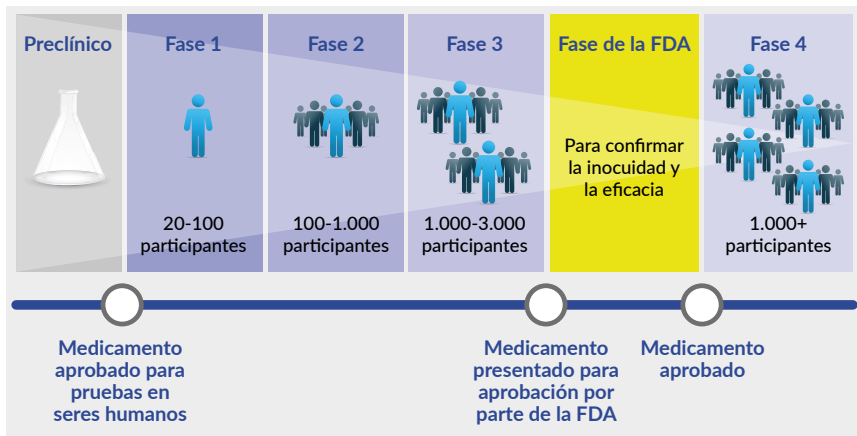
<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm#n-espanola>

39 ¿Quién puede participar en un ensayo clínico?

Para participar en un ensayo clínico se han de cumplir una serie de requisitos que se denominan «criterios de inclusión» y ninguno de los «criterios de exclusión». Para iniciar cualquier estudio clínico se requiere un diseño estricto del estudio que ha de ajustarse a las normas establecidas y ser autorizado por un comité de ética y por la AEMPS para garantizar como objetivo primordial la seguridad del paciente.

La clasificación de los ensayos clínicos de acuerdo a las fases del estudio se refleja en el esquema siguiente tomado del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (figura 6).

Figura 6. Ensayos Clínicos



40 ¿Quién me informa de los ensayos clínicos que existen y me pueden interesar?

El médico que atiende al paciente debe de estar informado de los ensayos clínicos existentes para orientar y dirigir a aquellos pacientes que pueden ser candidatos y beneficiarse de un tratamiento que de otra manera no podrían tener acceso.

100 preguntas que debes conocer sobre...

Existe una base de datos en la que se recogen todos los ensayos clínicos clasificados por enfermedades, por medicamentos e informa de los centros donde están abiertos y los investigadores que los dirigen, así como las direcciones de contacto.

<https://clinicaltrials.gov/>

Y otras direcciones en las que se pueden consultar los ensayos abiertos

<https://www.cancer.gov/>

<https://www.scren.es>

Es muy importante que esté completamente informado y siempre tiene que conocer la respuesta a estas cuestiones:

- ¿Cuál es el objetivo del estudio en que se propone participar?
- ¿Por qué el tratamiento que le proponen en el estudio puede ser mejor que el que está realizando o pueda recibir en práctica clínica habitual?
- ¿Cuánto tiempo va a durar el estudio?
- ¿Qué pruebas y controles adicionales va a requerir el estudio?
- ¿Cuáles pueden ser los resultados esperados?
- ¿Cuáles pueden ser los efectos adversos?
- ¿Puedo preguntar todas las inquietudes que me surjan?
- ¿Quién va a resolverme los problemas que puedan surgir?
- ¿Puedo hablar con algún otro paciente que haya participado ya en el estudio?

Todo ello está recogido en el denominado «Consentimiento informado», documento imprescindible para iniciar cualquier tipo de estudio y cuyo objetivo es que los individuos que participan en investigaciones clínicas lo hagan cuando esta sea compatible con sus valores, intereses y preferencias. El sujeto tiene capacidad de elegir, modificar y proseguir con su propio plan de vida, aceptar el estudio y retirarse cuando lo crea conveniente.

41 ¿Quién debe dirigir los ensayos clínicos?

Los ensayos clínicos son dirigidos por el investigador principal (IP) que es la persona responsable del correcto desarrollo del estudio. El IP es seleccionado por el grupo o empresa que propone el estudio por su reconocida experiencia en la investigación clínica, por tener actualizada la acreditación de buenas prácticas clínicas, dirigir el equipo que se involucra en el estudio, enfermería, coordinadores del estudio y personas que recogen los datos y garantiza que el centro y equipo son capaces de llevar a cabo el estudio y responder a las cuestiones y revisiones que se planteen. Todas estas premisas son contrastadas con el equipo que se encarga de hacer las revisiones de cumplimentación de los requisitos del estudio, cuadernos de recogida de datos, las pruebas necesarias y los efectos adversos que puedan acontecer. Es responsable de las incidencias y desviaciones que puedan surgir en el estudio.

42 ¿Qué beneficios puedo obtener con un ensayo clínico?

El primer beneficio es tener acceso a un tratamiento que la investigación previa ha demostrado eficacia para la enfermedad que padece y que de otra manera no podría recibirlo.

Además, va a tener un seguimiento más constante y detallado de su enfermedad porque todas las visitas o incidencias que puedan surgir van a ser analizadas cuidadosamente y reportadas en su historia y cuaderno de recogida de datos. Debe conocer que todos los datos obtenidos son tratados de forma anónima y siguiendo estrictamente las normas vigentes de protección de datos relacionados con la salud.

También se debe considerar que la información y experiencia adquirida en el estudio servirá para aplicarla a otros pacientes que como Vd. puedan padecer en el futuro la enfermedad y mejorar los resultados y por tanto beneficiar a otras personas.

43 ¿Me puede perjudicar un ensayo clínico?

Hay que tener en cuenta que en todas las actividades de la vida hay implícito un riesgo que puede ser de mayor o menor intensidad en función de las situaciones y acciones que se emprendan. En el caso de los ensayos clínicos también existe el riesgo, pero su planteamiento se ajusta estrictamente a la norma de «no maleficencia» de forma que los riesgos potenciales a los sujetos individuales se minimizan, asegurando siempre que los beneficios excedan a los riesgos.

Por ley, el ensayo está cubierto por un seguro que cubre tanto a los pacientes como a los participantes y al centro para cubrir imprevistos que pudieran acontecer durante el estudio.

TIPOS DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS

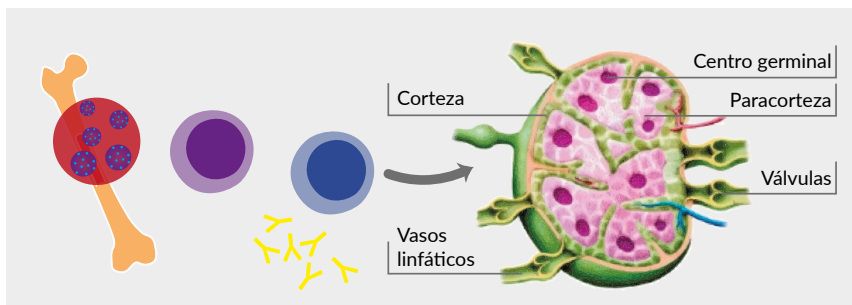
TIPOS DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS

44 Linfomas y tipos poco frecuentes ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?

Los linfomas en general son un grupo de neoplasias que se originan en los linfocitos (linfocitos B, linfocitos T o en células natural killer (NK)).

Los linfocitos son células que se producen en el interior de la médula ósea como las restantes células de la sangre, pero para que adquieran su madurez y capacidad funcional han de procesarse en los ganglios linfáticos. La gran mayoría de los linfocitos se encuentran en los ganglios linfáticos, pero pueden estar presentes en otros muchos lugares del organismo como la sangre, la piel, el aparato digestivo y en casi todos los tejidos, por eso a veces los síntomas de estas enfermedades no solamente están localizados en ganglios linfáticos (ver figura 7).

Figura 7. Médula ósea



En conjunto todos ellos no pueden considerarse como poco frecuentes porque afectan a más de un millón de personas en todo el mundo siendo algo más frecuentes en los hombres que en las mujeres. En España la incidencia estimada es de 11,5 casos por cada 100.000 habitantes/año. Sin

embargo, si consideramos de forma individual cada uno de los posibles tipos entran como enfermedades poco frecuentes.

Inicialmente los podemos clasificar en dos grupos: linfoma de Hodgkin (LH) mucho menos frecuentes (10% de todos los tipos de linfoma), y los linfomas no Hodgkin (LNH) (ver tabla 2).

El nombre de Hodgkin se refiere a que, a principios del siglo XIX, el Dr. Thomas Hodgkin describió una enfermedad que afectaba principalmente a los ganglios linfáticos y al bazo y que pensó que podía estar causada por una infección. Después, se identificó como enfermedad tumoral al no detectarse agente infeccioso agudo. Al ser similares los síntomas en los restantes linfomas se denominan no Hodgkin.

La mayoría de los LNH (alrededor de 85%) son linfomas de linfocitos B. Los LNH desarrollan comportamientos biológicos y respuestas a tratamientos muy diferentes. Según el comportamiento clínico se dividen en dos categorías: linfomas indolentes o de bajo grado que tienen muy pocos síntomas o pasan desapercibidos y linfomas agresivos o de alto grado que producen generalmente síntomas que al paciente le hacen sentir enfermo (ver tabla 3).

El riesgo de desarrollar un LNH aumenta con la edad, al contrario que en el linfoma de Hodgkin que es más frecuente en la adolescencia y adultos jóvenes. El riesgo aumenta en los pacientes que tienen alterado el funcionamiento del sistema inmunológico, como aquellos que necesitan tratamiento prolongado con fármacos inmunosupresores por trasplante de órganos o enfermedades autoinmunes, el tener antecedentes familiares y personales de linfoma o de otra neoplasia hematológica, tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia.

- Linfomas indolentes o de bajo grado representados principalmente por el linfoma folicular (22% de todos los linfomas). Todos ellos pueden en algún momento transformarse a un linfoma agresivo.
- Linfomas agresivos o de alto grado como el linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), el más frecuente de todos los linfomas (33-40%).

Tabla 2. Clasificación de la OMS de linfomas (Jaffe, et al., 2008)

Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de células T y NK maduras	NK maduras Enfermedad de Hodgkin
<p>Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico bien diferenciado.</p> <p>Leucemia prolinfocítica.</p> <p>Linfoma esplénico marginal (linfocitos vellosos).</p> <p>Leucemia de células peludas.</p> <p>Linfoma/leucemia esplénico inclasificable.</p> <p>Linfoma linfoplasmacítico</p> <p>Macroglobulinemia de Waldenström.</p> <p>Enfermedad de las cadenas pesadas.</p> <p>Mieloma.</p> <p>Plasmocitoma óseo solitario.</p> <p>Plasmocitoma extraóseo.</p> <p>Linfoma de zona marginal extranodal (MALT).</p> <p>Linfoma de zona marginal nodal.</p> <p>Linfoma folicular.</p> <p>Linfoma cutáneo primario centrofolicular.</p> <p>Linfoma de células del manto.</p> <p>Linfoma de células B grandes difuso, no especificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - linfoma células grandes b rico en células t/histiocitos. - linfoma de células grandes primario de SNC. - linfoma de células grandes cutáneo primario, de extremidades. - linfoma de células grandes EBV+ del anciano (provisional). <p>Linfoma difuso de células grandes asociado con inflamación crónica.</p> <p>Granulomatosis linfomatoide.</p> <p>Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico).</p> <p>Linfoma de células grandes intravascular y grandes B Alk+.</p> <p>Linfoma plasmablástico.</p> <p>Linfoma de células grandes B en enfermedad de Castleman multicéntrica.</p> <p>Linfoma primario de cavidades.</p> <p>Linfoma Burkitt.</p>	<p>Leucemia prolinfocítica T.</p> <p>Leucemia T de linfocitos grandes granulares.</p> <p>Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK.</p> <p>Leucemia de células NK agresiva.</p> <p>Enfermedad linfoproliferativa de células T sistémica.</p> <p>Linfoma vacciniiforme-like.</p> <p>Leucemia/linfoma T adulto</p> <p>Linfoma extranodal NK/T (nasal).</p> <p>Linfoma de células T asociado a enteropatía.</p> <p>Linfoma de células T hepatoesplénico.</p> <p>Linfoma de células T paniculitis subcutánea.</p> <p>Micosis fungoide.</p> <p>Síndrome de Sezary.</p> <p>Enfermedad linfoproliferativa de células T primaria cutánea CD30+.</p> <p>Linfoma de células T cutáneo primario gamma-delta.</p> <p>Linfoma cutáneo primario CD8+ agresivo citotóxico epidermotrópico.</p> <p>Linfoma primario cutáneo CD4+ de células T pequeñas/medianas.</p> <p>Linfoma T periférico, no especificado.</p> <p>Linfoma de células T angioinmunoblástico.</p> <p>Linfoma anaplásico de células grandes, Alk+.</p> <p>Linfoma anaplásico de células grandes, A-.</p>	<p>Linfoma de Hodgkin Nodular de predominio linfocítico.</p> <p>Linfoma de Hodgkin clásico.</p> <p>Esclerosis nodular.</p> <p>Celularidad mixta.</p> <p>Rico en linfocitos.</p> <p>Depleción linfoide.</p> <p>Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)</p> <p>Lesiones tempranas.</p> <p>Hiperplasia plasmacítica.</p> <p>PTLD infecciosa mononucleosis-like.</p> <p>PTLD polimórfico.</p> <p>PTLD monomórfico.</p> <p>PTLD tipo linfoma de Hodgkin clásico.</p>

Tabla 3. Clasificación clínica de los LNH

Indolentes	Agresivos	Muy agresivos
LNH Linfocítico (LNHL) (3%)	LNH B difuso de célula grande (LNHBDCG) (33-40%)	LNH tipo Burkitt
LNH Folicular (LNHF) (22%)	LNH de células del manto folicular (LNHCM) (6%)	LNH Linfoblástico
LNH de la zona marginal (LNHZM) (4%)		LNH relacionado con VIH
LNH asociado a mucosas (LNHMALT) (5%)		
LNH esplénico (LNHE) (1%)		
LNH extranodal (LNHEN) (4%)		

45 Linfomas y tipos poco frecuentes

Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

El tratamiento en la actualidad tiende a ser personalizado, se ajusta en función de la gravedad de la enfermedad, se han desarrollado unos índices pronósticos en los que se combinan varios factores como edad, estadio de la enfermedad, número de áreas afectas, concentración de hemoglobina, niveles de LDH y subtipo de linfoma, así se define el índice FLIPI para el LNH folicular, el MIPI para el LNH de células del manto, IPI para el LNH B difuso de célula grande. Además, en la actualidad se tienen en cuenta marcadores moleculares y genéticos que nos ayudan a clasificar y determinar el mayor o menor riesgo de progresión y a definir el mejor esquema de tratamiento en función de resultados.

Existen guías de actuación y tratamientos dirigidos que están modificando el pronóstico y expectativas de curación. En general los linfomas agresivos pueden alcanzar respuestas completas de larga duración o curarse totalmente y los indolentes suelen tener un curso más crónico. En todos ellos existe el riesgo de recaída.

100 preguntas que debes conocer sobre...

Como ejemplo el linfoma de Hodgkin cuyas expectativas de curación están en torno al 80% de los casos que se diagnostican. En la actualidad las opciones de tratamiento adaptadas a cada paciente pueden ser:

- Radioterapia
- Quimioterapia
- Inmunoterapia
- Quimioterapia a altas dosis y trasplante de precursores hematopoyéticos.

Hay que tener en cuenta los efectos secundarios de algunos de los tratamientos y que pueden aparecer incluso después de muchos años, por tanto, el objetivo es seleccionar el mejor esquema de tratamiento con el menor riesgo posible de efectos secundarios.

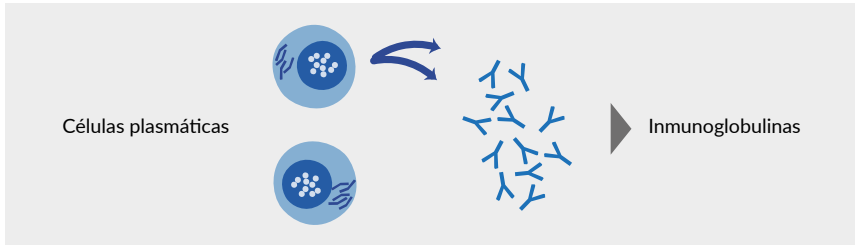
Es importante conocer todas las opciones de tratamiento para que al tomar la decisión de acuerdo a las características individuales se conozcan tanto el objetivo del tratamiento como los posibles efectos secundarios. Es importante que haga todas las preguntas necesarias para resolver las dudas que se le planteen y conseguir sentirse seguro en situaciones que pueden ser complejas y con tratamientos de larga duración.

Es posible que le ofrezcan participar en un estudio clínico. Los estudios clínicos son una forma de tener acceso a tratamientos de última generación y que se utilizan de forma controlada con seguimiento más directo y minucioso.

46 **Gammapatía monoclonal** **¿Qué es? ¿Qué tipos existen?**

El término gammapatía monoclonal (GM) corresponde exclusivamente a una alteración en el patrón de distribución de las proteínas del sistema inmune (inmunoglobulinas). Por una causa desconocida una línea específica de las células encargadas de fabricar estas proteínas (células plasmáticas) adquiere una mayor capacidad de producción de un tipo específico de inmunoglobulina (figura 8).

Figura 8. Células plasmáticas produciendo moléculas de inmunoglobulinas

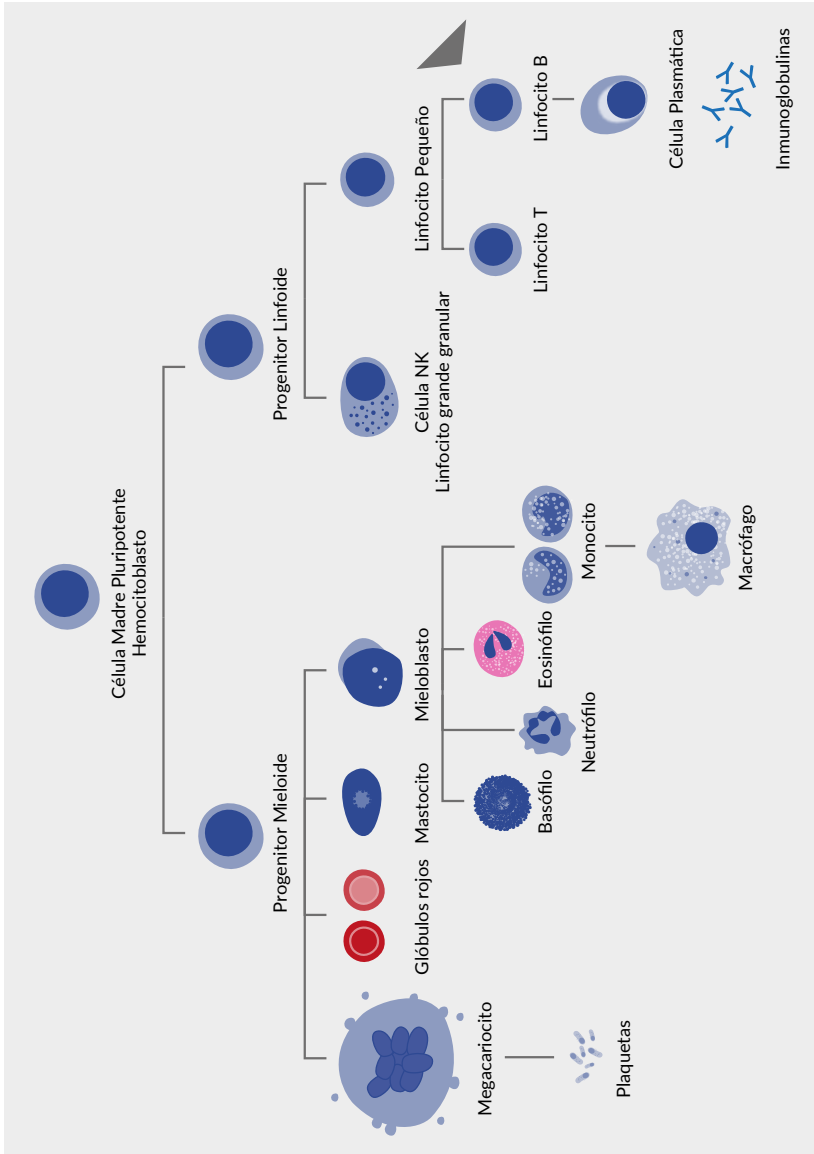


Son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de una alteración en la distribución de las proteínas en el suero que se identifica al realizar un proteinograma como una banda homogénea que se llama componente monoclonal, y que traduce la producción incontrolada de una línea de células plasmáticas específica.

El diagnóstico de una GM suele realizarse de forma casual en el 70% de las ocasiones en el curso de una revisión rutinaria del estado de salud sin encontrar enfermedad asociada alguna, se denomina entonces gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), en el 30% restante forma parte de las manifestaciones correspondientes a una enfermedad linfoproliferativa maligna de origen en el linfocito B/célula plasmática, siendo la más frecuente entre ellas el mieloma múltiple (MM).

Las células plasmáticas proceden de la médula ósea (figura 9) y se encuentran distribuidas por todo el organismo, pero sobre todo ejercen su función en el bazo, ganglios linfáticos, hígado, médula ósea y tejido linfoide del tracto gastrointestinal, lugares preferenciales de fabricación de inmunoglobulinas. Cada célula plasmática en sus ribosomas sintetiza un tipo de inmunoglobulina, y tiene una capacidad de síntesis de 2×10^3 moléculas por segundo y $1,7 \times 10^8$ moléculas al día.

Figura 9. Esquema de la hematopoyesis (modificada de Salio, M., et al. Blood 2015)



Normalmente existe una situación de equilibrio dinámico entre síntesis y catabolismo, distribuyéndose las inmunoglobulinas entre espacio extra e intravascular de manera que la concentración media en el espacio extravascular, que es mucho más extenso, es el 25% de la del intravascular. La circulación entre ambos compartimentos es libre y constante, realizándose a través de los capilares hacia el espacio extravascular y por los vasos linfáticos hacia el intravascular.

Tipos de gammopatías monoclonales

Cuando se produce algún daño en las células linfoides por causa desconocida y una línea determinada de células plasmáticas aumentan la fabricación de su inmunoglobulina y desarrollan una GM. En relación a las características clínicas, se clasifican en:

- Benignas: gammopatía monoclonal de significado incierto, es la más frecuente.
- Transitorias: aparecen en el curso de infecciones agudas, después de un trasplante de médula ósea o de otro tipo. Suelen desaparecer una vez resuelto o estabilizado el proceso agudo.
- Malignas: se asocian a enfermedades como el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis primaria, plasmocitomas, enfermedades linfoproliferativas.

Según el tipo de inmunoglobulina identificada pueden ser:

- IgG: es la más frecuente.
- IgA: solamente se identifica como de significado incierto en el 10% de los casos.
- IgM: corresponde al 20% de las GMSI y suelen transformarse a enfermedad de Waldenström.
- IgD: muy infrecuente.
- Cadenas ligeras: corresponden a fragmentos de inmunoglobulinas de pequeño tamaño y se encuentran en orina.

Factores que aumentan el riesgo de padecer gammapatía monoclonal de significado incierto:

- Edad: La edad media al diagnóstico es de 70 años.
- Raza: Las personas africanas y afroamericanas tienen mayor probabilidad de padecer gammapatía monoclonal de significado incierto que las personas de raza blanca.
- Sexo: La gammapatía monoclonal de significado incierto es más frecuente en hombres.
- Antecedentes familiares: Hay mayor riesgo de padecer gammapatía monoclonal de significado incierto si otras personas de la familia tienen esta alteración.

47 Gammapatía monoclonal Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

Las gammapatías monoclonales de significado incierto no se tratan, se vigilan. Cada año, aproximadamente un 1% de las personas con gammapatía monoclonal de significado incierto pueden evolucionar a un trastorno más grave. Por ese motivo debe hacerse una vigilancia periódica de esta alteración para determinar el riesgo de progresión. Los aspectos a considerar son:

- Síntomas: como dolor, cansancio, pérdida de peso no justificada, fiebre o sudoración nocturna, sangrado, alteraciones en la sensibilidad en extremidades o modificaciones en la visión o audición.
- Anemia o alteraciones bioquímicas relacionadas con la función renal.
- Realizar estudio de sangre y orina de 24 horas. La cantidad y tipo de gammapatía monoclonal son marcadores importantes de la enfermedad.
- La cantidad de cadenas ligeras que puede ser cuantificada en sangre y orina.
- El tiempo desde el diagnóstico.

Si se es portador de una gammapatía monoclonal de significado incierto debe conocer que la producción de esta proteína no está influenciada por la alimentación.

Se debe evitar la manipulación de productos potencialmente tóxicos y si se hace utilizar todas las medidas de protección necesarias para evitar el contacto con la piel o la inhalación del producto.

Es necesario realizar una revisión anual del estado de salud y analítica general que incluya un estudio proteico en suero y orina de 24 horas.

En caso de presentar algún síntoma anómalo como dolor óseo intenso o persistente o procesos infecciosos más frecuentes de lo habitual consulte con su médico de atención primaria para que le realice una valoración de su estado de salud y le aconseje las medidas a adoptar.

48 Mieloma múltiple y sus variantes ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?

El mieloma múltiple es un tipo raro de cáncer que afecta a las células plasmáticas aumentando su producción en la médula ósea. La médula ósea es el tejido que produce las células sanguíneas. Las células plasmáticas son un tipo de célula sanguínea producida por la médula ósea y forman parte del sistema inmunitario (que evita contraer infecciones). El mieloma puede desarrollarse en cualquier lugar donde haya médula ósea, por lo que puede afectar diferentes huesos en el cuerpo (por ejemplo, la columna vertebral, la pelvis, las costillas y los huesos largos de los brazos y las piernas).

El mieloma puede causar anemia, dolor y fracturas en los huesos, y puede dañar los riñones. También puede hacer que resulte más fácil contraer infecciones y resulte más difícil recuperarse de ellas. No hay cura para el mieloma, pero existen tratamientos que pueden reducir el número de células de mieloma en el cuerpo, ayudar con los síntomas y mejorar la calidad y duración de vida.

- Mieloma smoldering o asintomático: es un subtipo de mieloma que normalmente no causa ningún síntoma, no está claro si el tratamiento es útil; sin embargo, puede comenzar a causar síntomas y convertirse en mieloma sintomático con el tiempo, y si esto sucede, tendrá que ser tratado.
- La leucemia primaria de células plasmáticas es un subtipo muy raro de mieloma, que ocurre cuando las células plasmáticas afectadas por el mieloma ingresan en la sangre. Causa muchos de los mismos síntomas, pero los tratamientos pueden ser diferentes.

49 Mieloma múltiple y sus variantes Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

El mieloma tradicionalmente se había tratado con quimioterapia (agentes alquilantes fundamentalmente). En los años 80 uno de los hitos del tratamiento fue la realización de los primeros trasplantes autólogos de médula y sangre periférica. Hacia el año 2000 aparece bortezomib (inhibidor del proteasoma) y posteriormente lenalidomida (derivado de la talidomida) que cambiaron el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad. En los últimos años uno de los hitos en el tratamiento de esta enfermedad, y que nuevamente revolucionará su pronóstico, es la llegada de la inmunoterapia (daratumumab y elotuzumab) Actualmente en el tratamiento del paciente recién diagnosticado se pueden considerar la realización o no del trasplante. La elección dependerá de qué tratamientos podrían funcionar mejor para el paciente, su estado general de salud y estado físico, y sus preferencias.

Si un trasplante de células madre es una opción para usted, se le puede ofrecer un tratamiento que incluye bortezomib asociado a dexametasona y un tercer fármaco (talidomida, ciclofosfamida, lenalidomida, adriamicina, etc.). Si un trasplante de células madre no es adecuado para usted, se le puede ofrecer tratamiento con lenalidomida o bortezomib, junto con otros medicamentos como daratumumab).

Desgraciadamente los pacientes pueden recaer recibiendo combinaciones de diferentes medicamentos con diferentes mecanismos de acción, generalmente dos o tres medicamentos durante varios meses:

- Inhibidores del proteasoma: bortezomib, carfilzomib, ixazomib.
- Derivados de la talidomida: talidomida, lenalidomida, pomalidomida.
- Anticuerpos monoclonales: elotuzumab (sin acceso en España) y daratumumab.

El mieloma puede dañar los huesos y provocar dolor y fracturas, para reducir la posibilidad de que esto ocurra, se le debe ofrecer un tipo de medicamento llamado bifosfonatos, también se le pueden ofrecer medicamentos para aliviar el dolor, procedimientos médicos, cirugía y/o radioterapia.

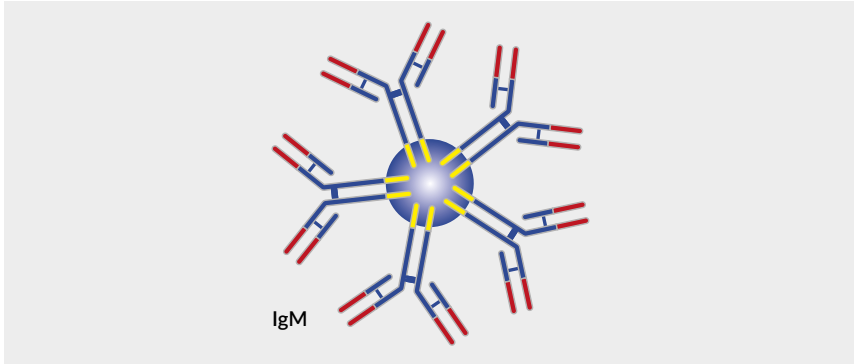
Finalmente, el mieloma y los tratamientos pueden:

- Dañar el sistema inmune lo cual puede favorecer infecciones y/o hacer que sea más difícil recuperarse de ellas, se le debe ofrecer la vacuna anual contra la gripe y medicamentos para prevenir infecciones.
- Dañar a los nervios (neuropatía periférica, en manos y pies) provocando dolor y otros problemas, si esto ocurre, su médico puede disminuir la dosis o suspender el medicamento y proporcionar neuroprotectores.
- Favorecer la aparición de coágulos de sangre (trombosis): para evitar esto, se le deben ofrecer medicamentos anticoagulantes y/o antiagregantes.
- Causar fatiga o hacer que te sientas muy cansado, hay muchas causas para esto, pero si es por anemia, se le pueden ofrecer medicamentos que ayuden a su cuerpo a producir más glóbulos rojos.

50 **Macroglobulinemia de Waldenström** **¿Qué es? ¿Qué tipos existen?**

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una proliferación maligna de los linfocitos B que están en la médula ósea y en la sangre. Estos linfocitos son precursores de otras células que se llaman células plasmáticas y fabrican proteínas que funcionan como defensas contra las infecciones (inmunoglobulinas). En la MW la proteína que se produce de forma incontrolada se llama IgM y tiene un gran tamaño molecular (figura 10).

Figura 10. Estructura molecular de la inmunoglobulina IgM (peso molecular: 950.000 daltons)



Se clasifica con el nombre de linfoma linfoplasmocitoide como un subtipo poco frecuente de los linfomas no Hodgkin. Corresponde al 1-2% de todas las neoplasias hematológicas.

La MW es muy poco frecuente, la incidencia es de 3,4 casos por millón de habitantes varones y 1,7 por millón de mujeres. La mayoría de las personas que la padecen tienen más de 65 años, pero también puede aparecer en personas más jóvenes. Es más frecuente en los sujetos de raza caucásica y se describe en un 20% de pacientes afectados de MW la existencia entre los familiares de otras enfermedades derivadas de alteraciones en los linfocitos B (otros linfomas de línea B, enfermedades autoinmunes, hipogammaglobulinemia) la esperanza de vida tiene una mediana de 5 años, aunque con las nuevas aproximaciones terapéuticas se están consiguiendo supervivencias más prolongadas con buena calidad de vida.

Se caracteriza por la presencia de una mutación MYD88 L265P que aunque no es exclusiva de la MW, se detecta en el 86% de las gammopatías monoclonales IgM por lo que sirve de marcador de la enfermedad.

La enfermedad es crónica y de evolución generalmente lenta, las principales complicaciones derivan de la producción intensiva de la proteína IgM que es una molécula voluminosa y cuando se encuentra en gran cantidad le confiere una menor fluidez a la sangre y origina lo que se conoce como síndrome de hiperviscosidad.

Al ser la sangre más espesa el corazón bombea con mayor dificultad y la sangre circula más lentamente por los vasos sanguíneos incluso bloquea a los que son de menor calibre y esto puede dar lugar a zonas con falta de riego en cerebro, fondo de ojo, extremos distales de los dedos de las manos y de los pies, orejas, nariz. La situación circulatoria se agrava en aquellos casos en que la proteína es sensible al frío y a bajas temperaturas (por debajo de 20 °C) se cristaliza e interrumpe la circulación, es lo que se llama crioglobulinemia que si no se resuelve con rapidez puede dar lugar a ulceraciones, necrosis distales e incluso gangrena, ocasionando gran dolor.

Hay subtipos de MW que son asintomáticas, aproximadamente el 30% de los pacientes tienen una gammapatía monoclonal IgM a baja concentración que se mantiene estable, tienen la mutación MYD88 pero no desarrollan los síntomas de la enfermedad y por tanto solamente requieren vigilancia sin tratamiento.

Los pacientes que desarrollan síntomas los presentan con mayor o menor intensidad en dependencia de la agresividad de la enfermedad.

Los síntomas comunes son: cansancio, debilidad debida a la falta de oxigenación a la que se suma un cierto grado de anemia. Pérdida de apetito. Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso como ocurre en otros linfomas y se conoce como «síntomas B».

También es frecuente la polineuropatía que se caracteriza por dolor en extremidades distales con sensación de quemazón, frialdad o pequeños calambres, provocada por el exceso de IgM que puede atacar como anticuerpo a las fibras nerviosas periféricas.

En las formas más agresivas puede aparecer nódulos linfáticos aumentados o aumento de volumen del hígado y bazo por infiltración de linfocitos. El síndrome de hiperviscosidad a nivel cerebral puede producir confusión, torpeza, inestabilidad, cefalea, dificultad para hablar. Se puede manifestar en forma de hemorragias nasales o por encías. Problemas de visión por la dificultad de circulación que produce tortuosidad en vasos sanguíneos oculares y pequeñas hemorragias que pueden verse en el fondo de ojo. El riñón puede dañarse por el exceso de proteínas y por producirse depósitos en forma de amiloide. El corazón es el órgano más comprometido por la sobrecarga constante que supone la sangre más espesa que ha de bombear.

Finalmente existe un mayor riesgo de infecciones debido al desequilibrio existente en la producción de inmunoglobulinas, se producen más de tipo IgM y menos de tipo IgG lo que compromete la funcionalidad del sistema inmune.

51 **Macroglobulinemia de Waldenström** **Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?**

Los pacientes con MW asintomática también conocida como smoldering o indolente no requieren tratamiento. Sólo se debe realizar seguimiento cada 3-6 meses en función de las características individuales, (con examen físico, recuentos celulares en sangre periférica, cuantificación de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero y orina de 24 horas y determinaciones bioquímicas con LDH y B2microglobulina).

El objetivo del tratamiento para la MW es mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante el alivio de cualquier síntoma causado por la enfermedad.

Los criterios que se consideran necesarios para iniciar el tratamiento son los siguientes:

- Síntomas B o generales.
- Anemia con hemoglobina <10 g/dl y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ debido a la infiltración medular.
- Cualquier manifestación asociada a MW: hiperviscosidad, insuficiencia renal, amiloidosis, crioglobulinemia o neuropatía periférica.
- Crecimiento de ganglios linfáticos o síntomas por hepato-esplenomegalia.
- La cantidad de IgM en sangre de forma exclusiva **no** es una indicación para iniciar terapia.

Existen diferentes posibilidades de tratamiento en función de las características particulares de la enfermedad en cada paciente. Es un ejemplo de entidad a la cuál se puede aplicar una terapia personalizada.

Se puede utilizar:

Quimioterapia: Entre los fármacos que se pueden utilizar y se han utilizado anteriormente como terapia estándar están las combinaciones de alqui-

lantes como el clorambucil o la ciclofosfamida. Los análogos de las purinas como la fludarabina, la cladribina o la bendamustina. Los corticoides como la prednisona o la dexametasona. Otros agentes quimioterápicos como la vincristina o la adriamicina.

Actualmente hay **otros fármacos** que se conocen como dirigidos a dianas celulares y que no atacan de forma indiscriminada, como ocurre con la quimioterapia estándar, a todas las células sin distinción. Estos nuevos agentes atacan predominantemente a los linfocitos B.

Entre ellos los que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de la MW se encuentran:

- Los inhibidores del proteosoma bortezomib y carfilzomib, bloquean el mecanismo por el cuál las células eliminan las proteínas intracelulares y estas inducen la muerte programada de la célula maligna.
- Los inhibidores de otra proteína celular que se llama mTOR: everolimus y temsirolimus también se han utilizado en el tratamiento de la MW.

Otras opciones de tratamiento de la MW han sido los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton: ibrutinib e idelalisib que bloquean a la proteína de Bruton en los linfocitos B lo que induce la muerte celular, la ventaja de estos fármacos es que son de administración oral. Ibrutinib es el único fármaco autorizado por las agencias reguladoras para el tratamiento en segunda línea de la MW y en primera línea en el caso de no ser candidato a inmunquimioterapia.

Los anticuerpos monoclonales como rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, son proteínas dirigidas frente a marcadores celulares de los linfocitos B y utilizados en combinación con otros agentes terapéuticos incrementan la eficacia en el control de la enfermedad, si bien no tienen indicación aprobada.

Inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida o pomalidomida pueden resultar eficaces, si bien ninguno tiene indicación aprobada.

La **plasmaféresis** es un procedimiento que resulta útil e imprescindible en los pacientes con hiperviscosidad para reducir la densidad sanguínea mientras el tratamiento sistémico empieza a actuar o en situaciones puntuales en las que se requiere realizar un recambio plasmático. Mediante

una máquina a la cual se conecta el paciente por vía sanguínea se va eliminando el plasma que contiene la proteína monoclonal y se repone el volumen plasmático por otra vía sanguínea con una mezcla de plasma de donantes y solución salina.

Aunque el **trasplante** de precursores hematopoyéticos no suele ser un tratamiento aplicable en la MW, puede ser una opción en aquellos pacientes jóvenes y que cumplen criterios de indicación y no tienen buena respuesta a otros procedimientos terapéuticos.

La **radioterapia** dirigida a masas linfoides voluminosas puede ser útil en algunos pacientes ya que las células proliferantes son radiosensibles.

52 Leucemias agudas ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?

La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. La leucemia aguda significa que progresa de forma rápida y agresiva, en unas pocas semanas, y generalmente requiere tratamiento inmediato. La leucemia aguda es una enfermedad rara, se estima que cada año ocurren entre 1,5 y 3 casos por cada 100.000 habitantes. La leucemia aguda ocurre cuando células de la médula ósea llamadas células precursoras o madre, producen demasiados glóbulos blancos inmaduros o células blásticas. A medida que aumenta el número de células blásticas, disminuye el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas normales.

Esto causa los síntomas de la leucemia aguda: piel pálida, cansancio y dificultad para respirar, sangrado de encías o hemorragias nasales, fiebre, sudores nocturnos, dolor de huesos y articulaciones, según el tipo de leucemia puede cursar con ganglios linfáticos inflamados (glándulas), dolor abdominal (causado por un hígado o bazo hinchado), pérdida de peso inexplicable, una erupción de la piel (púrpura). Además, las células blásticas son menos efectivas que los glóbulos blancos maduros para luchar contra las bacterias y los virus, lo que lo hace más vulnerable a las infecciones.

En algunos casos, las células afectadas pueden diseminarse desde el torrente sanguíneo hacia el sistema nervioso central. Esto puede causar una

serie de síntomas neurológicos (relacionados con el cerebro y el sistema nervioso), que incluyen: dolores de cabeza, convulsiones (ataques), vómitos, visión borrosa y mareo.

En la mayoría de los casos de leucemia aguda, no hay una causa identificable; sin embargo, varios factores pueden aumentar el riesgo de desarrollar leucemia como la exposición a quimioterapia o radioterapia previa, a niveles altos de radiación ionizante y al benceno, un químico que también se encuentra en el humo del cigarrillo; también aumentan el riesgo tener un sistema inmune debilitado, un trastorno sanguíneo subyacente o un trastorno genético, como el síndrome de Down.

La leucemia aguda se clasifica de acuerdo con el tipo de glóbulos blancos afectado, en algunas ocasiones es difícil identificar claramente su origen. Los dos tipos principales de leucemia aguda son:

- Leucemia linfocítica aguda (LLA): se origina en células precursoras linfocíticas, los linfocitos tienen como función principal combatir infecciones virales. Existen diferentes subtipos de LLA según se origine en linfocitos B o T y la presencia o ausencia de alteraciones genéticas. La leucemia linfocítica aguda es muy rara, puede afectar tanto a adultos como a niños y tiende a ser más común en hombres que en mujeres. La mitad de todos los casos diagnosticados son en adultos y la mitad en niños. Aunque es poco frecuente, la leucemia linfocítica aguda es el tipo más común de leucemia infantil, alrededor del 85% de los casos que afectan a los niños menores de 15 años (principalmente entre las edades de dos y cinco años).
- Leucemia mielocítica aguda (LMA): se origina a partir de las células precursoras mielocíticas, las células mielocíticas tienen diferentes funciones como la lucha contra las infecciones bacterianas y los parásitos y la prevención de la propagación del daño tisular. Existen muchos subtipos de LMA, que se clasifican de acuerdo con diversas características, como los cambios genéticos específicos en las células de leucemia. La LMA es menos frecuente en niños y más frecuente en edad adulta (85% de los casos de leucemia aguda) y la incidencia (casos nuevos) aumenta con la edad.

53 Leucemias agudas Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

Aunque recientemente se han desarrollado nuevos medicamentos, la quimioterapia (QT) sigue siendo el principal tratamiento para la leucemia aguda. Se usa para eliminar las células malignas y reducir el riesgo de que la enfermedad regrese (recaída). El tipo de QT a administrar dependerá del tipo o subtipo de leucemia y de su estado general de salud y estado físico.

En algunos casos, se puede necesitar tratamiento intensivo que consta de tres fases: una QT inicial llamada de inducción a la remisión (es decir que no se detecte enfermedad), una fase de consolidación (se administran uno o dos ciclos de QT) y una última fase de intensificación con QT con o sin un trasplante de médula ósea o de células progenitoras de la sangre. El trasplante puede ser autólogo (del paciente) o alogénico (de un donante compatible) y el objetivo es, potencialmente, curar la leucemia.

Algunos tipos de leucemia aguda son más difíciles de tratar que otros. Incluso si el tratamiento es exitoso inicialmente, aún existe un riesgo significativo de que la afección regrese en algún momento. Si esto sucede, puede ser necesario realizar otro tratamiento de quimioterapia. El pronóstico de la leucemia aguda depende en gran medida del tipo específico de leucemia que tenga, así como de su edad y estado de salud general.

54 Leucemias crónicas ¿Qué son? ¿Qué tipos existen?

Las leucemias crónicas son entidades con escasas manifestaciones clínicas en su fase inicial, incluso pueden pasar totalmente inadvertidas y descubrirse de forma casual al realizar un análisis de sangre y encontrar un número elevado de glóbulos blancos sin causa aparente.

Las más frecuentes entre todas las leucemias tanto agudas como crónicas es la leucemia linfocítica crónica que se origina en los linfocitos B (LLC-B). Su incidencia se aproxima a 5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. Es más frecuente en varones y generalmente aparece en mayores de 60 años, estableciéndose la mediana de diagnóstico a los 72 años. Se caracteriza por detectarse en sangre un número elevado de linfocitos y en la mayoría de los

casos al diagnóstico la enfermedad se encuentra estable, sin dar manifestaciones clínicas y sin requerir tratamiento. Sin embargo la enfermedad es progresiva aunque lo hace a diferente velocidad en cada paciente, de hecho aproximadamente un tercio de los pacientes no llega a requerir tratamiento nunca. Hay algunos marcadores que orientan hacia un peor pronóstico como son la extensión de la enfermedad o lo que se conoce como estadiaje (Rai/Binet) y las alteraciones genéticas que se pueden identificar actualmente con relativa facilidad porque está al alcance de muchos laboratorios (del17p e IgHV no mutada). Es la leucemia en la que se ha conseguido secuenciar el genoma completo. Hay otras leucemias que se originan en el linfocito y que son menos frecuentes como la LLC con alteraciones en el cromosoma 17 lo que le confiere un pronóstico desfavorable. La LLC de linfocitos T (LLC-T) que tiene una evolución más agresiva. La tricoleucemia o leucemia de células peludas, entidad muy poco frecuente pero con muy buena respuesta al tratamiento, los linfocitos presentan prolongaciones en forma de filamentos visibles en el microscopio a modo de pelos (ver figura 11). La leucemia prolinfocítica se origina en las células precursoras inmaduras de los linfocitos o prolinfocitos, es una forma más agresiva de este tipo de leucemia. Otra variante es la leucemia de linfocitos grandes granulares es otra forma poco común de leucemia crónica. Los linfocitos aparecen en sangre periférica de mayor tamaño de lo habitual y presentan granulación en el citoplasma son de origen T y de crecimiento lento.

Figura 11



Otra leucemia crónica muy característica pero menos frecuente que la LLC, es la denominada leucemia mieloide crónica (LMC) y sus variantes.

Este tipo de leucemia procede de los precursores mieloides de la médula ósea es decir de la célula madre hematopoyética. En un momento determinado y por causas que desconocemos en la actualidad, se produce una alteración adquirida en dos cromosomas que intercambian material genético entre ellos, los cromosomas 9 y 22, esta alteración cromosómica específica que origina un cromosoma 22 más pequeño que se conoce con el nombre de cromosoma Philadelphia (Ph'). La alteración genética induce a la reproducción celular incontrolada y en sangre se detecta un número elevado de glóbulos blancos, al contrario de lo que ocurre en la LLC en la que todos los elementos celulares son iguales, en esta variedad de leucemia nos encontramos en sangre periférica leucocitos en todos los estadios madurativos. Fue la primera leucemia en disponer de un marcador molecular específico, que se describió en 1960 en la ciudad de Philadelphia y la primera en disponer de un tratamiento oral dirigido al defecto celular específico, lo que ha modificado la historia natural de la enfermedad desde el año 2001.

Es una enfermedad poco frecuente, la incidencia es de 1-2 casos x 100.000 habitantes/año y representa el 15% de las leucemias del adulto. Se presenta en torno a los 50 años y en los niños aparece de forma muy aislada. En el 50% de los casos se descubre de forma casual al realizar una analítica.

Es una enfermedad fácil de diagnosticar al identificar en sangre periférica de forma inequívoca el defecto genético y molecular

Sin tratamiento la enfermedad evoluciona en tres fases, la inicial conocida como fase crónica que dura años y las manifestaciones clínicas son muy leves, una fase intermedia conocida como acelerada en la cuál los síntomas generales se hacen evidentes y aparecen nuevas alteraciones genéticas acompañantes más complejas y la tercera fase denominada crisis blástica en la que la leucemia crónica se convierte en leucemia aguda y hay que tratarla como tal.

Existen otras variantes menos frecuentes de LMC, como son las leucemias mielode crónica Philadelphia negativas de pronóstico más desfavorable. La leucemia neutrofílica crónica, leucemia de eosinófilos, leucemia de basófilos y mastocitos, todas ellas variantes muy poco frecuentes.

55 Leucemias crónicas Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

En el caso de la leucemia linfocítica crónica antes de planificar el tratamiento, solamente en los casos en que exista indicación de tratamiento, se han de tener en cuenta factores que pueden influir como la edad y estado general del paciente, si presenta o no otras enfermedades que puedan interferir con el tratamiento o desencadenar efectos adversos.

El estadio de la enfermedad, es decir, la extensión de la misma en el organismo.

Si el paciente tiene síntomas generales, como fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, cansancio o pérdida de peso.

Si el hígado, el bazo o los ganglios linfáticos son voluminosos o interfieren con sus actividades habituales

Si además de la cantidad elevada de linfocitos en sangre el paciente presenta anemia y/o plaquetas bajas

Si ha recibido algún tratamiento previo.

Las posibilidades de tratamiento son diversas siempre teniendo en cuenta que no existe por el momento un tratamiento curativo que elimine la enfermedad; el objetivo es proporcionar un tratamiento que al paciente le facilite convivir con la enfermedad con la mejor calidad de vida posible.

La decisión del tratamiento se ha de tomar en función de las características individuales de cada paciente, se pueden aplicar combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales, únicamente anticuerpos monoclonales (los anticuerpos monoclonales son proteínas obtenidas en el laboratorio que van dirigidas a receptores que poseen los linfocitos en su membrana y al fijarse a ellos los destruyen).

Actualmente los tratamientos dirigidos a dianas moleculares que actuando de forma selectiva (ibrutinib, idelalisib, venetoclax), bloquean la actividad celular específicamente del linfocito respetando al resto de las células, al contrario que la quimioterapia que destruye de forma indiscriminada a las células que se están dividiendo. Esta diferencia en el mecanismo de acción

es crucial para el perfil de seguridad pues las leucemias limitan la producción de otras células hematológicas (glóbulos rojos, plaquetas, neutrófilos) que se ve agudizada con la inespecificidad de los tratamientos quimioterápicos. Esta nueva aproximación terapéutica constituye un gran avance en el tratamiento de la LLC.

Ibrutinib está indicado para todos los pacientes con LLC independientemente de la línea de tratamiento y el perfil citogenético, mientras que Idelalisib (en combinación con rituximab) está indicado en primera línea de tratamiento si el paciente presenta la deleción 17p y no es candidato a ninguna otra opción terapéutica y en toda la recaída/refractoriedad. Por último venetoclax tiene indicación en presencia de deleción 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B y en ausencia de deleción 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

No hay que olvidar que los pacientes con este tipo de leucemia tienen comprometida la inmunidad y son más susceptibles a padecer infecciones, por tanto es recomendable aplicar un plan de vacunación de gérmenes de transmisión respiratoria, evitando aquellas que contienen virus vivos. También algunos pacientes pueden requerir la administración complementaria de defensas frente a infecciones.

En la mayoría de los casos, el tratamiento reduce el número de linfocitos y alivia los síntomas durante mucho tiempo. Sin embargo, las recaídas son muy frecuente. Especialmente en los tipos de LLC que son más difíciles de tratar, como aquellos con deleciones del cromosoma 17 y mutaciones de TP53, aquellos pacientes con el gen que codifica para la cadena pesada del receptor BCR (IgHV), así como los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales. En este sentido los nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares que actúan de forma selectiva (ibrutinib) han demostrado ser igual de eficaces independientemente de estos factores genéticos de mal pronóstico.

En estos casos puede haber indicación de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Para los pacientes con LMC el tratamiento indicado son los inhibidores de tirosina quinasa. El gen de fusión que se forma al producirse el reordenamiento genético el BCR-ABL, que no se encuentra en las células normales. Este gen produce una proteína BCR-ABL, que causa que las células crezcan y se reproduzcan descontroladamente. BCR-ABL es un tipo de proteína conocida como tirosina quinasa. Los medicamentos conocidos como inhibidores de la tirosina quinasa que bloquean a esta proteína son el tratamiento habitual de la LMC. Algunos de estos son: imatinib (Gleevec®), dasatinib (Sprycel®), nilotinib (Tasigna®), bosutinib (Bosulif®), ponatinib (Iclusig®).

Otros tratamientos aplicables en determinados pacientes y fases de la enfermedad: interferón, quimioterapia, trasplante de precursores hematopoyéticos.

56 Síndromes mielodisplásicos · SMD **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo de alteraciones cuya realidad clínica comenzó hace menos de 50 años, aunque existen descripciones muy anteriores. Son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas por definición mieloides, caracterizadas por el fallo medular progresivo y un riesgo aumentado de transformación a leucemia mieloide aguda. Es un trastorno clonal a nivel de la célula madre hematopoyética mieloide, cuya característica diagnóstica como su nombre indica, es la displasia o la alteración en la morfología de los elementos celulares, esto significa que para su diagnóstico se necesita un citólogo experto que sea capaz de identificar los cambios, a veces sutiles, es la forma, coloración, granulación, estadios de maduración de las diferentes líneas celulares. La incidencia real de los SMD es desconocida en nuestro medio. Las estimaciones en Europa van de 3 a 20 casos por cada 100.000 habitantes, una mediana de edad al diagnóstico de 76 años y clara asociación al envejecimiento poblacional.

¿Qué tipos existen?

La clasificación de los SMD ha ido cambiando de la mano de la mejora en las técnicas de estudio de los cromosomas. El diagnóstico implica dos

aspectos fundamentales, primero el estudio medular donde se analizará la forma y cantidad de las células y el estudio citogenético de los cromosomas mediante estudios de cariotipo o hibridación *in situ* o FISH para detectar alteraciones de los cromosomas a veces no visibles por el estudio de cariotipo convencional o bandeo.

Los principales aspectos que se consideran para su clasificación son: la citopenia o disminución de la línea celular en el hemograma, por ejemplo si es serie roja es anemia, serie blanca o «defensas» sería neutropenia por disminución de los neutrófilos y trombocitopenia si el déficit son en el número de plaquetas, segundo aspecto a considerar es el número de blastos (células madre inmaduras mieloides) en el aspirado medular, la morfología de las diferentes líneas celulares, para que se considere la presencia de displasia, más del 30% de los elementos celulares de esa línea celular deben de mostrar alteraciones de displasia, también se toman en cuenta la presencia de otras células en exceso como los monocitos que son otro tipo de leucocito o célula de defensa y finalmente las alteraciones en los cromosomas o cariotipo.

La clasificación actual es la versión de la OMS en 2008 y posterior revisión en 2016, que incluye las categorías de citopenia refractaria con displasia unilínea, en este grupo se incluyen los SMD que se caractericen por tener una sola citopenia o línea celular disminuida y que en el estudio medular solo una línea celular –generalmente la afectada– muestre signos de displasia, en ese grupo entrarían la anemia refractaria (AR), neutropenia refractaria (NR), trombocitopenia refractaria (TR); la anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), es la entidad que como su nombre indica presenta anemia en el hemograma y a nivel medular displasia y presencia de sobrecarga férrica con sideroblastos en anillo que es un signo de displasia importante; citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM), en este caso además de la citopenia a nivel periférico, a nivel medular hay 2 o más líneas celulares con displasia, la CRDM puede estar acompañada de sideroblastos en anillo (CRDM+SA), anemia refractaria con exceso de blastos-1/2, en estas entidades (AREB-1 y AREB-2) la característica principal es el número de blastos a nivel medular, entre 5-10% para AREB-1 y entre 11-19% para AREB-2, si tiene 20% o más, se considera leucemia aguda. En otro grupo quedan los SMD inclasificable (SMDi) y síndrome 5q-, este último una entidad que se definió como provisional y actualmente ya se acepta como tal.

Esta clasificación, se asocia con el reconocimiento de diferentes alteraciones cromosómicas recurrentes que aún en ausencia de signos inequívocos de displasia pueden ser diagnosticados como SMD, dentro de esas alteraciones destacan las alteraciones en los cromosoma 7, 5, 12 y 16. Esto significa que, si se diera el caso, a nivel medular no se ha logrado identificar un 30% de displasia en la línea celular afectada, pero el estudio de los cromosomas revela una de estas alteraciones, se podría hacer el diagnóstico basado en este último dato.

Esta clasificación está basada desde un punto de vista académico e investigativo, con el fin de clasificar y agrupar las entidades que comparten similitudes, pero lo más importante es la clasificación pronóstica que se discutirá en el acápite siguiente.

Los SMD pueden ser entidades de novo o secundarias a la terapia, enfermedades autoinmunes o de otra índole, para su diagnóstico es necesario una identificación de todos los procesos y enfermedades intercurrentes, al igual que las alteraciones de los cromosomas y genes conocidos para identificar si se trata de una enfermedad de novo o primaria o secundaria, los síndromes mielodisplásicos secundarios a tratamientos quimioterápicos previos producto de otras enfermedades neoplásicas suelen tener un peor pronóstico.

57 Síndromes mielodisplásicos · SMD Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

De cara al manejo, el paso más importante es la clasificación pronóstica. Dos escalas de evaluación se utilizan, el *International Prognosis Scoring System* (IPSS) y la versión revisada de este, el IPSS-R. El IPSS fue definido en 1997 por Greenberg, et al., es la escala utilizada en los ensayos clínicos y en la ficha técnica de los fármacos disponibles. Define 4 grupos pronósticos que luego se pueden agrupar en dos categorías, los de bajo riesgo que incluyen los de riesgo bajo y riesgo intermedio-1, y la categoría de alto riesgo que incluye los grupos de riesgo intermedio-2 y alto riesgo; esta escala puntúa el número de citopenias pero no la gravedad de la citopenia, el porcentaje de blastos y algunas alteraciones cromosómicas.

El IPSS-R, fue desarrollado en 2011 por Greenberg, et al., con grandes cambios, dentro de los que se incluye el uso de la clasificación de riesgo citogenético de 5 categorías de Schanz, et al., de 2011. Esta clasificación asigna una categoría de riesgo que va de muy bajo, bajo, intermedio (o indeterminado), alto y muy alto riesgo, asignándole puntuación a alrededor de un 90% de las alteraciones cariotípicas, dejando solo un 10% en la categoría de riesgo indeterminado.

La combinación de esta clasificación, junto con una valoración no solo del número de citopenias, sino de la profundidad o gravedad de cada citopenia de forma individual y un análisis minucioso del impacto del número de blastos, permitieron la subdivisión en 5 categorías del IPSS-R: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo; si tuvieran que agruparse, las categorías de alto y muy alto permanecerían como de riesgo alto con indicación de tratamiento inmediato con agentes modificadores de la historia natural de la enfermedad (quimioterapia convencional, agentes hipometilantes y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos), mientras que las restantes categorías serían consideradas de bajo riesgo, para este grupo, no existen actualmente en nuestro medio terapias farmacológicas disponibles en indicación. Un acápite especial, debe de hacerse para los pacientes con SMD 5q-. En este subgrupo de pacientes, el uso de lenalidomida en diferentes estudios y publicados desde 2006, han demostrado una respuesta hematológica del 76%, siendo la única terapia que podría considerarse específica a un subgrupo de pacientes con SMD.

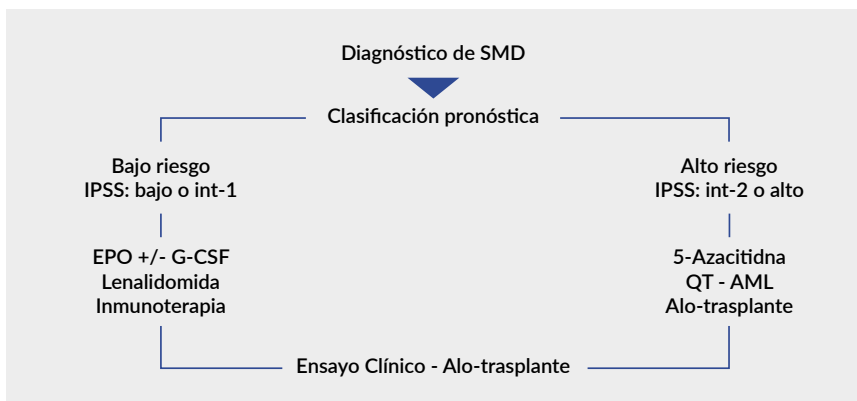
La decisión de iniciar tratamiento una vez realizado el diagnóstico de síndrome mielodisplásico se basa en la sintomatología del paciente, las escalas pronósticas, la dependencia transfusional, el porcentaje de blastos en el aspirado medular y recientemente en los estudios citogenéticos.

La escala pronóstica IPSS es actualmente la más usada por las guías de actuación, aunque poco a poco la versión revisada está ganando terreno. La aproximación terapéutica actual, basada en el IPSS, distingue dos tipos de pacientes, los pacientes de riesgo bajo (riesgo bajo e intermedio-1) que tienen un riesgo de progresión a LMA baja y la recomendación es un tratamiento sintomático y vigilancia ante la posibilidad de progresión. Por otra parte, los pacientes con riesgo intermedio-2 y alto riesgo, se consideran en

conjunto pacientes de alto riesgo y la recomendación actual es la de brindar un tratamiento activo, incluyendo la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-trasplante medular), única opción terapéutica potencialmente curativa. La figura 12 muestra un algoritmo de actuación muy sencillo.

El tratamiento de los pacientes de riesgo bajo es sintomático, dentro de los medicamentos que se utilizan están: eritropoyetina (EPO), es la medida terapéutica más utilizada, en especial para los SMD cuyo problema principal es la anemia, la respuesta es variable y se reconoce que entre un 30%-60% de los casos alcanzan la independencia transfusional (mantener con cifras estables de hemoglobina sin necesitar transfusiones al menos de 8 semanas), también se puede asociar factor estimulante de granulocitos (G-CSF) para potenciar el efecto de la EPO, el tratamiento debe mantenerse al menos 8-12 semanas para evidenciar respuesta.

Figura 12. Algoritmo simplificado del tratamiento de los SMD



IPSS: escala de valoración pronóstica internacional para pacientes con SMD. Int-1: riesgo intermedio-1; int-2: riesgo intermedio-2; QT-AML: esquemas de quimioterapia similares a los esquemas de tratamiento de la leucemia mieloide aguda; EPO: eritropoyetina; G-CSF: factores de crecimiento granulocítico. Adaptado de García-Manero, 2014.

Lenalidomida es el medicamento que además de utilizarse en los pacientes con síndrome 5q con tasas de respuesta muy buenas y datos indirectos de modificación del curso de la enfermedad. Actualmente hay datos de su uso en pacientes que pierden respuesta a EPO, pero esa indicación no está aprobada.

5-azacitidina es el medicamento aprobado en Europa para el tratamiento de los pacientes con SMD de riesgo alto, su administración es subcutánea en un esquema inicial de 7 días cada 28 días, el tratamiento al inicio puede provocar un aumento en la necesidad de transfusiones y mayor riesgo de infecciones, pero debe de mantenerse al menos 4-6 ciclos para poder evidenciar una respuesta al tratamiento. Los efectos adversos más comunes son estreñimiento, molestias locales de la inyección y el riesgo de infecciones. La respuesta es muy buena, logrando controlar la enfermedad y aumentando la supervivencia en la mayoría de los casos.

Inmunoterapia: Se conoce que un pequeño grupo de pacientes con SMD se caracterizan por alteraciones inmunológicas así como un solapamiento entre SMD y aplasia medular. Para esos pacientes se han planteado tratamientos con inmunoglobulina anti-timocítica (ATG), ciclosporina, esteroides y recientemente el alemtuzumab; incluso existe un algoritmo desarrollado por el grupo del Instituto Nacional (de Estados Unidos) de Salud (NIH) para predecir respuesta, ello incluye: pacientes jóvenes, HLA-DR15 y poco transfundidos (<10 concentrados de hematies) [Sloand et al, 2008]. El grupo del Centro Lee Moffitt ha sugerido el uso del ratio CD4/CD8 para predecir respuesta a la inmunoterapia [Komrokji et al, 2014]. Sin embargo, pese a los esfuerzos, no ha sido demostrado un incremento en la supervivencia y no se recomienda su uso en pacientes mayores, pero si en pacientes jóvenes con características de SMD hipoplásico y si es posible culminar la terapia con un alo-trasplante.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH): Esta aproximación terapéutica no está recomendada para los pacientes con bajo riesgo por IPSS, independientemente de si son jóvenes o mayores. Para poder asumir el riesgo que conlleva el alo-trasplante el paciente debe tener características de alto riesgo citogenético, molecular o progresar a

una categoría IPSS superior. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única medida potencialmente curable del SMD, sin embargo acarrea una posible mortalidad y morbilidad que puede ser alta y por ella para ser considerada en cuenta debe analizarse cada caso individualmente y sopesar riesgos y beneficios, además de la disponibilidad de donante de progenitores hematopoyéticos.

58 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Mielofibrosis** **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

Es una enfermedad maligna y crónica del grupo de las neoplasias mieloproliferativas, caracterizada por anemia, aumento del tamaño del bazo, síntomas de cansancio, sudoración nocturna, picores. En sangre periférica hay aumento de los leucocitos con presencia de formas inmaduras y defecto en la forma de los glóbulos rojos, también se producen alteraciones en el número de plaquetas. En la médula ósea se produce un aumento en las fibras de colágeno y reticulina que progresivamente va ahogando a las células hematopoyéticas.

Es de causa desconocida y la incidencia es baja de 0,4 a 1,5 casos por 100.000 habitantes. La edad media al diagnóstico esta entre 55 y 60 años y se produce por igual en mujeres que en hombres.

El 50% de los pacientes presentan un marcador genético, una mutación en JAK2 y el 5% tienen mutación en el receptor de la trombopoyetina MPL. En el 56% de los negativos se detecta una mutación en el gen de la Calreticulina y hay otras alteraciones genéticas menos frecuentes.

El curso de la enfermedad es crónico y hasta el 20% de los pacientes evolucionan a leucemia aguda.

En relación con las características de los pacientes, se han elaborado varios sistemas pronósticos, el más reciente incluye variables nuevas como las variantes genéticas (tabla 4).

Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional MIPSS en mielofibrosis primaria

Edad > 65 años	1,5 puntos
Hb < 10 g/dL	0,5 puntos
Síntomas constitucionales	0,5 puntos
Plaquetas < 200/ x 10 ⁹ /L	1,0 puntos
Triple negativo (JAK2, CALR, MPL)	1,5 puntos
JAK2/MPL	0,5 puntos
ASXL	0,5 puntos
SRSF2	0,5 puntos
Estratificación de Riesgo	
0-0,5	Bajo riesgo
1-1,5	Riesgo intermedio-1
2-3,5	Riesgo intermedio-2
≥4	Alto riesgo

Puede ser de origen primario o secundaria a otras neoplasias mieloproliferativas crónicas como la policitemia vera o la trombocitemia esencial.

Complicaciones:

Hipertensión portal: aumento del flujo de sangre desde el bazo hacia el hígado. Esta sobrecarga puede forzar el exceso de sangre en las venas pequeñas del estómago y el esófago, y producir varices y sangrado de estas venas.

Complicaciones hemorrágicas: según la enfermedad progresa, las plaquetas tienden a descender y la función plaquetaria se deteriora lo que puede provocar un sangrado fácil.

Dolor: el bazo agrandado y la inflamación en huesos y articulaciones puede causar dolor en estas zonas.

59 Neoplasias mieloproliferativas crónicas

Mielofibrosis

Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

La enfermedad puede permanecer asintomática y estable durante tiempo, especialmente en los pacientes con baja puntuación o bajo riesgo o intermedio 1. Si no tienen síntomas y no hay signos de anemia, aumento del bazo u otras complicaciones, no es necesario el tratamiento. Es necesario realizar vigilancia y exámenes hematológicos regulares, para valorar signos de progresión de la enfermedad.

Tratamientos dirigidos a mutaciones genéticas

Los investigadores están trabajando para desarrollar medicamentos que se dirijan a la mutación del gen JAK2 que se cree que es responsable de la mielofibrosis.

El primero de estos medicamentos aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos es ruxolitinib (Jakafi®). El ruxolitinib y los otros medicamentos que se han desarrollado y probado en ensayos clínicos han sido útiles para disminuir el tamaño del bazo y reducir los síntomas asociados con la mielofibrosis.

Todavía no está claro si estos medicamentos pueden ayudar a las personas con mielofibrosis a vivir más tiempo. Pero las indicaciones preliminares de los ensayos clínicos parecen prometedoras.

Ruxolitinib funciona al detener la acción de todos los genes relacionados con JAK en el cuerpo, incluidos los que se encuentran en las células sanas y enfermas. Debido a que las células sanas se ven afectadas, se pueden producir efectos secundarios, como hemorragias, infecciones, hematomas, mareos y dolores de cabeza.

Tratamientos para la anemia

Si la mielofibrosis está provocando anemia grave, se pueden considerar tratamientos, como:

- Transfusiones de sangre. Si tiene anemia severa, las transfusiones de sangre periódicas pueden aumentar su conteo de glóbulos rojos

y aliviar los síntomas de anemia, como fatiga y debilidad. A veces, los medicamentos pueden ayudar a mejorar la anemia.

- Terapia con andrógenos. Tomar una versión sintética del andrógeno de la hormona masculina puede promover la producción de glóbulos rojos y puede mejorar la anemia severa en algunas personas. La terapia de andrógenos tiene riesgos, incluido el daño hepático y los efectos masculinizantes en las mujeres.
- Eritropoyetina hormona estimulante de la producción de glóbulos rojos.
- Talidomida y medicamentos relacionados. La talidomida y los medicamentos relacionados lenalidomida y pomalidomida como inmunomoduladores pueden ayudar a mejorar el recuento de células sanguíneas y reducir el tamaño del bazo. Estos medicamentos pueden combinarse con esteroides y están siendo estudiados en ensayos clínicos.

Tratamientos para disminuir el tamaño del bazo

Quimioterapia. Hay algunos quimioterápicos como la hidroxiurea que pueden reducir el tamaño del bazo y aliviar los síntomas relacionados, como el dolor.

Radioterapia. La irradiación con rayos X, puede ayudar a reducir el tamaño del bazo, cuando la extirpación quirúrgica no es una opción.

Extirpación quirúrgica del bazo (esplenectomía). Si el tamaño del bazo se vuelve tan grande que le causa dolor y comienza a causar complicaciones dañinas, y si no responde a otras formas de terapia, puede beneficiarse con la extracción quirúrgica del bazo o la embolización de la arteria esplénica.

Es un procedimiento de riesgo incluyen infección, sangrado excesivo y formación de coágulos de sangre que puede dar lugar a un accidente cerebrovascular o embolia pulmonar. Después del procedimiento, se puede producir agrandamiento del hígado y un aumento anormal en el recuento de plaquetas.

Terapia farmacológica dirigida. El ruxolitinib, que se dirige a la mutación genética que se encuentra en la mayoría de los casos de mielofibrosis, se puede usar para reducir los síntomas de un bazo agrandado.

Trasplante de células madre

El trasplante alogénico de células madre (trasplante de células madre de un donante adecuado) es el único tratamiento que tiene el potencial de curar la mielofibrosis. Pero también tiene un alto riesgo de efectos secundarios potencialmente mortales.

Muchas personas con mielofibrosis, debido a la edad, la estabilidad de la enfermedad u otros problemas de salud, no son candidatos a este tratamiento.

Antes de un trasplante de células madre, también llamado trasplante de médula ósea, se han de aplicar altas dosis de quimioterapia o radioterapia para destruir la médula ósea enferma. Después se administran infusiones de células madre de un donante compatible.

Tras el trasplante las complicaciones pueden producir una nueva enfermedad como es la denominada «injerto contra huésped» las nuevas células madre reaccionan contra los tejidos sanos del organismo, causando daños potencialmente fatales por lo que se ha de mantener un tratamiento inmunosupresor a largo plazo. Otros riesgos incluyen daño de órganos o vasos sanguíneos, cataratas y el desarrollo de un cáncer diferente más adelante.

Los trasplantes de intensidad reducida utilizando dosis más bajas de quimioterapia y radiación previas al trasplante pueden ser una opción adecuada para este grupo de pacientes de mayor edad y con otras enfermedades asociadas.

Cuidados de paliativos: En esta entidad pueden ser necesarios para aliviar el dolor y otros síntomas de enfermedad grave.

60 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Policitemia vera** **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica de crecimiento lento poco frecuente (2 casos por 100.000 habitantes) en la cual la médula ósea por una causa desconocida produce un exceso de glóbulos rojos. Estas células son las encargadas de transportar el oxígeno a los tejidos y hay situaciones en que un exceso de glóbulos rojos se produce por circunstancias externas como ambientes con poca oxigenación (mal de las alturas) o en personas con función pulmonar deficiente en la cual el oxígeno no llega bien a los pulmones (asma avanzado, enfisema pulmonar) y el organismo intenta compensar esta falta de oxigenación fabricando más glóbulos rojos. No confundirlo con la Policitemia Rubra Vera o enfermedad de Váquez en la cual la producción de glóbulos rojos es incontrolada y maligna, los glóbulos rojos se acumulan en la sangre que resulta más espesa y circula más lentamente. Este exceso de células rojas puede provocar complicaciones, como trombosis venosa profunda u obstrucción coronaria o accidente vascular cerebral además de los síntomas generales de la enfermedad.

En el 90% de los casos se descubre la presencia de una mutación causal en el gen de la proteína Janus quinasa 2 (JAK2). El origen de la mutación es desconocido, y no tiene carácter hereditario.

La enfermedad es más frecuente en mayores de 60 años y en mujeres. Puede pasar desapercibida y descubrirse como hallazgo casual al realizar una analítica por otra causa o como revisión del estado de salud.

Los síntomas más frecuentes de la enfermedad son:

- Aspecto rojizo de la cara y mucosas conjuntivales y bucales.
- Sensación de quemazón en manos y pies. Sudoración nocturna.
- Fiebre, pérdida de peso injustificada.
- Picores: especialmente después del baño o en cambios de temperatura ambiente.
- Dolor de cabeza, mareos.
- Debilidad, cansancio.

- Visión borrosa.
- Úlcera gástrica, ulceraciones en extremidades.

Complicaciones:

- Trombosis: por el aumento del contenido celular de la sangre y la disminución del flujo sanguíneo.
- Bazo agrandado (esplenomegalia): el bazo es un órgano abdominal que se ocupa del reciclaje de las células sanguíneas que van envejeciendo o son defectuosas. También sirve de filtro para eliminar gérmenes y combatir las infecciones. Al aumentar el número de células sanguíneas, el bazo tiene más trabajo y en consecuencia aumenta de tamaño.
- Úlceras: son frecuentes en el estómago, intestino delgado o esófago.
- Aumento del ácido úrico: debido al exceso de elementos celulares que se degradan y se puede producir inflamación de las articulaciones o incluso crisis de gota.

A largo plazo la enfermedad puede evolucionar a mielofibrosis, mielodisplasia o a leucemia aguda.

61 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Policitemia vera** **Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?**

Es una enfermedad crónica que no tiene un tratamiento curativo, pero pueden aliviarse los síntomas mediante el control de la cantidad de glóbulos rojos circulantes, lo que puede evitar las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

La disminución de glóbulos rojos puede conseguirse realizando sangrías, el procedimiento también se llama flebotomía y consiste en la extracción periódica de sangre venosa, hasta conseguir reducir la cantidad de células sanguíneas y por tanto el volumen de sangre, suele ser la primera opción de tratamiento para las personas con policitemia vera, como forma rápida de reducir la masa globular.

Aspirina a dosis bajas para fluidificar la sangre y reducir el riesgo de trombosis. También puede ayudar a reducir el dolor en los pies o las manos.

Quimioterapia: Hidroxiurea (Hydrea), para reducir la producción en exceso de células sanguíneas en la médula ósea.

Interferón alfa: inmunomodulador que regula en algunos pacientes la producción de glóbulos rojos. En algunos casos es eficaz para combatir el picor intenso. Tiene efectos secundarios ya que puede producir un síndrome gripal o fiebre en la mayoría de los pacientes.

Inhibidores de JAK2: Ruxolitinib (Jakafi) está aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de la policitemia vera en pacientes que no responden o no pueden tomar hidroxiurea. Ayuda al sistema inmunitario a destruir las células productoras de glóbulos rojos y mejora los síntomas de policitemia vera.

Picor: para reducir el picor que a veces es muy intenso y molesto, se deben adoptar medidas preventivas como evitar cambios bruscos de temperatura ya que se altera la contractibilidad de los capilares superficiales y se desencadena el picor. Evitar frotar el cuerpo con toallas o cremas, es mejor empapar. Se pueden utilizar también antihistamínicos, o recomendar un tratamiento con luz ultravioleta para aliviar este malestar

62 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Trombocitemia esencial** **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

Otra neoplasia mieloproliferativa poco frecuente es la trombocitemia esencial (20 casos por millón de habitantes), en la cual la línea celular proliferante es la que fabrica plaquetas y las produce en exceso. Las plaquetas son los elementos sanguíneos que al fusionarse entre sí ayudan a producir coágulos cuando hay una herida, por tanto, el exceso de plaquetas es un riesgo para la aparición de trombosis. El recuento normal de plaquetas oscila entre 150 y 450 plaquetas $\times 10^9/L$ de sangre. En la trombocitemia esencial el número de plaquetas es superior a $450 \times 10^9/L$ de sangre.

En general el grado de la enfermedad es leve y no produce acortamiento de la esperanza de vida. Los síntomas de la enfermedad son muy inespecíficos: cansancio, dolor de cabeza, picores, visión borrosa, hormigueos en manos y pies o dolor en yemas de los dedos. Hay aumento del riesgo de que se formen coágulos sanguíneos que pueden aparecer en cualquier localización. Ocasionalmente puede producirse sangrado nasal o por encías o moraduras, cuando la cifra de plaquetas supera el millón por microlitro y no funcionan con normalidad.

La trombocitemia esencial es más frecuente en personas mayores de 50 años, aunque también puede presentarse en personas más jóvenes. Es un poco más frecuente en las mujeres.

Es una enfermedad crónica de causa desconocida que tiene como en las otras neoplasias mieloproliferativas una alteración genética adquirida, una mutación en el gen de la proteína Janus quinasa 2 (JAK2) y no tiene cura.

Cuando se detecta en sangre periférica aumento en el número de plaquetas es necesario descartar otras causas, como infecciones, o hemorragias en las que de forma reactiva se produce un recuento de plaquetas elevado, esta trombocitemia secundaria conlleva un menor riesgo de producir coágulos ó sangrado que la trombocitemia esencial.

Complicaciones:

Accidente cerebrovascular: Producido por isquemia transitoria, al interrumpirse el flujo sanguíneo en una parte del cerebro. Los signos y síntomas de un accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio se manifiestan repentinamente y pueden ser: Debilidad o entumecimiento de la cara, el brazo o la pierna, generalmente de un lado del cuerpo. Dificultad para hablar o para entender (afasia). Visión borrosa, doble o reducida.

Ataque cardíaco. Un coágulo sanguíneo puede obstruir las arterias coronarias del corazón y provocar una isquemia transitoria o un infarto.

Sangrado excesivo. Este sangrado puede presentarse como sangrados nasales, sangrados en las encías o hematomas.

Complicaciones en el embarazo:

Durante el embarazo el riesgo de complicaciones es mayor, pueden producirse abortos espontáneos y episodios de trombosis, el control debe ser más estricto en esta situación.

Como complicaciones poco frecuentes y a largo plazo se puede producir evolución a mielofibrosis o a leucemia aguda mieloblástica.

63 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Trombocitemia esencial** **Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?**

Si es una forma leve en menores de 60 años, es muy probable que no sea necesario instaurar tratamiento. Si la forma es grave con cifra de plaquetas superior al millón por microlitro, puede ser necesario utilizar medicamentos que disminuyan la cantidad de plaquetas, anticoagulantes o ambos.

En mayores de 60 y con antecedentes de trombosis o isquemia transitoria o factores de riesgo cardiovascular como obesidad, diabetes, hipertensión arterial o colesterol elevado

Tratamiento

Hidroxiurea (Hydrea). Este medicamento reduce la cantidad de células sanguíneas que produce la médula ósea, incluso las plaquetas. Los efectos secundarios, por lo general, son leves y pueden comprender náuseas, caída del cabello, cambio de color en las uñas y úlceras en la boca o en las piernas.

El uso prolongado pueda aumentar ligeramente el riesgo de padecer leucemia mieloide aguda.

Anagrelide (Agrylin). Los efectos secundarios pueden comprender retención de líquidos, problemas cardíacos, dolores de cabeza, mareos, náuseas y diarrea.

Interferón alfa (Intron A) o peginterferón alfa-2a (Pegasys). Este medicamento es un inmunomodulador que resulta eficaz en algunos pacientes. Los efectos secundarios pueden comprender síntomas

similares a la gripe, desorientación, náuseas, depresión, diarrea, convulsiones, irritabilidad y somnolencia.

En situaciones de Urgencia como después de un accidente cerebrovascular o con cifras plaquetarias excepcionalmente elevadas que pueden provocar situaciones de riesgo puede realizarse una «trombocitaféresis» que reduzca temporalmente el recuento de plaquetas. Es un procedimiento que mediante una máquina por la que se hace circular la sangre, se separan las plaquetas y el resto de la sangre regresa al organismo.

64 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Mastocitosis** **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

Los mastocitos se originan en la médula ósea (del precursor inmaduro de los glóbulos blancos) y pasan a otros tejidos para participar en procesos alérgicos, de inflamación y de defensa del organismo.

La mastocitosis es una enfermedad rara en la que se produce un aumento anormal de mastocitos en diversas zonas del cuerpo, de forma crónica. La mastocitosis afecta sobre todo a piel (mastocitosis **cutánea** (MC) si se limita a piel) o también a otras partes del cuerpo (mastocitosis **sistémica**-MS).

La MC es más frecuente en niños; los mastocitos se acumulan en un nódulo único en la piel (mastocitoma) que suele aparecer antes de los 6 meses de edad o (con más frecuencia) los mastocitos se agrupan en muchas zonas de la piel (forman pequeñas manchas y bultos de color pardo). La MC raramente evoluciona a MS en niños y puede desaparecer con la pubertad; en adultos si puede evolucionar a MS.

La MS suele aparecer en adultos; los mastocitos se acumulan en piel (órgano con más frecuencia afectado) y además en otros órganos (médula ósea, hueso, estómago, intestino, hígado, bazo o ganglios linfáticos), pudiendo alterar su función. La MS es una neoplasia mieloproliferativa y se diagnóstica <1 caso/100.000 habitantes/año. No es una enfermedad contagiosa. Se han descrito mutaciones puntuales del gen c-kit (la más frecuente D816V), lo que propicia la asociación a otras enfermedades hematológicas tumorales hasta en el 40% de las MS, reduciendo la esperanza de vida.

65 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Mastocitosis** **Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?**

Los síntomas son muy variados y diferentes de un paciente a otro (relacionados con la liberación de sustancias por el mastocito como histamina, triptasa, citoquinas o leucotrienos y con la infiltración de los tejidos). Pueden sufrir: prurito (picores), enrojecimiento facial (rubor), bultos en piel, sudoración intensa, malestar general, adenopatías u otras masas, úlceras gástricas (producción elevada de histamina, que estimula la secreción excesiva de ácido gástrico en el estómago), náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dificultad de concentración, malabsorción, osteoporosis, dolor óseo, crecimiento de hígado y/o bazo (por infiltración de mastocitos), reacciones alérgicas (incluso anafilaxia, que puede ser mortal)...

Los síntomas de la mastocitosis varían mucho según aparezcan en niños pequeños (hasta 4 años) que es más leve o en adultos, que puede ser más agresiva, según si proliferan más o menos mastocitos y según el número de órganos que afecten. En adultos, lo más frecuente es que la MS sea de curso lento.

El rubor, las máculas (manchas) y los bultomas de la piel producen picor, sobre todo al frotar o rascar, que aumenta con los cambios de temperatura, el contacto con la ropa, el uso de antiinflamatorios, el ejercicio, el consumo de bebidas calientes, alimentos picantes o alcohol y con factores emocionales (estrés, ansiedad); se recomienda evitar, en lo posible, estos factores que estimulan al mastocito.

Aunque se eviten los factores desencadenantes pueden surgir los síntomas y el tratamiento, aunque no produzca la curación, alivia los síntomas.

Tratamientos sintomáticos: Para reducir/eliminar el picor los fármacos anti-histamínicos anti-H1, los anti-H2 disminuyen la producción de ácido por el estómago lo que alivia el malestar digestivo (cromoglicato disódico). Otros medicamentos estabilizan al mastocito como el ketotifeno.

Para el tratamiento local de las lesiones de la piel se utiliza luz ultravioleta con psoralenos, cremas con corticoides). Para el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis pueden utilizarse bifosfonatos.

Siempre es conveniente tener epinefrina por riesgo de reacciones anafilácticas.

En los niños, el tratamiento con antihistamínicos suele bastar. En los casos agresivos de MS se utiliza alfa-interferón subcutáneo, cladribina o corticoides (prednisona); incluso tratamientos más novedosos e intensos con imatinib o midostaurina. En situaciones especiales se puede indicar trasplante de médula.

El diagnóstico de mastocitosis se hace tras la inspección de las lesiones y se confirma con la biopsia de la lesión de piel (o del tejido afectado), confirmando la infiltración por mastocitos. En adultos y en MS, para un correcto diagnóstico, se realiza también biopsia de médula ósea y de adenopatías (si aparecen) para descartar otra enfermedad hematológica tumoral asociada. En la analítica de sangre se elevan histamina, triptasa, LDH y enzimas hepáticas; puede aparecer anemia y leucocitos y/o plaquetas bajas, por afectación de médula ósea.

La rareza y variabilidad de síntomas dificultan su diagnóstico y tratamiento. Existen unidades especializadas en mastocitosis y asociaciones de pacientes que ayudan a los afectados y a sus familias a enfrentar problemas diarios: digestivos (dificultan comer fuera de casa), mareos, dolores de cabeza, pérdidas de conciencia (dificultan conducir, trabajar, estudiar y las labores cotidianas). A los pacientes con mastocitosis (especialmente con MS) se les recomienda llevar una jeringa autoinyectable con epinefrina (adrenalina) para uso urgente ante posibles reacciones anafilácticas. También se proporcionan listas de fármacos a evitar y consejos generales para facilitar su vida diaria.

66 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Histiocitosis y sus variantes** **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades raras de la sangre originadas por acumulación de histiocitos (macrófagos de los tejidos). El histiocito deriva de los glóbulos blancos que se transforman y migran a distintos órganos; tiene función fagocítica (comer bacterias o detritus)

en el sistema inmune (sistema de defensa) del organismo. En situaciones (aún no bien conocidas) los histiocitos se acumulan de forma anómala y dañan ese órgano, causando las histiocitosis, que son muy variadas: las hay localizadas con pocos síntomas (lo más común la lesión ósea solitaria) o extendidas afectando a varios órganos (hueso, piel, pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula, dientes/encías, oídos, ojos, sistema nervioso central,...)

La clasificación es compleja; según el comportamiento del histiocito puede ser secundarias o malignas.

- Histiocitosis **secundarias** (no malignas; reacción del organismo ante una agresión) que desaparecen tras solucionar la agresión, que puede ser: infección (tuberculosis/otras micobacterias, toxoplasma gondii, histoplasma, algunos hongos y virus), defectos del sistema inmune celular hereditarios o tumores.
- Histiocitosis **malignas**: la más conocida es la de células de Langerhans (antes llamada histiocitosis X)

Histiocitosis de células de Langerhans (HCL): el 80% se diagnostican en niños; afecta a 1 niño /200.000 habitantes y a 1 adulto /600.000 habitantes; sin diferencia racial, la relación varón-mujer es de 1,5:1; presente en todas las edades (recién nacidos a adultos) pero más en niños de en torno a los 5 años; descritos aislados casos familiares y es posible que el ambiente propicie una reacción inusual que origine la enfermedad y haga que las células de Langerhans (un tipo de histiocito que protege la piel y las vías respiratorias superiores) proliferen y migren a tejidos donde no es normal su presencia y los dañen.

De causa aún desconocida, aunque en un 50% hay mutaciones somáticas del oncogén BRAF; la HCL con afección pulmonar es más común en fumadores. No está claro si la HCL es o no realmente un cáncer, aunque su comportamiento pueda ser maligno.

Hay varios tipos de HCL, con **¿Cómo se trata la hipercoagulabilidad?**: La enfermedad de Hashimoto-Pritzker es una forma congénita de HCL que muchas veces se cura sola. El granuloma eosinofílico o HCL crónica focal

que es una forma menos grave que suele presentar una lesión única ósea o pulmonar crónica. El tratamiento generalmente es quirúrgico y el pronóstico suele ser bueno. La **enfermedad de Hand-Schuller-Christian** o HCL diseminada crónica, de gravedad intermedia; hay múltiples lesiones que pueden infiltrar cráneo y estructuras cerebrales y causar exoftalmos (protrusión del ojo hacia fuera). La **enfermedad de Letterer-Siwe** o HCL aguda diseminada es una forma severa con proliferación maligna de histiocitos, generalmente en niños pequeños. Produce afectación de hígado (hepatomegalia), bazo (esplenomegalia), médula ósea (causa anemia, descenso de plaquetas y leucocitos), ganglios linfáticos (adenopatías generalizadas), huesos y piel. El pronóstico es malo.

Otras histiocitosis malignas (más infrecuentes y aún menos conocidas) como la **histiocitosis maligna verdadera**, el **sarcoma de células dendríticas interdigitantes**, la **histiocitosis sinusoidal (enfermedad de Rosai y Dorfman)** y la **linfocitosis hemofagocítica**.

67 Neoplasias mieloproliferativas crónicas Histiocitosis y sus variantes Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

El diagnóstico definitivo de la histiocitosis sólo es posible por biopsia (toma de muestra) del tejido afectado (huesos que se afecta hasta en el 80% de las HCL, piel, pulmón, ganglios linfáticos, glándula pituitaria...). Luego, para conocer su extensión, se podrán realizar más estudios: radiografías o TAC de huesos y/o de pulmones, estudios isotópicos como la gammagrafía ósea, exámenes microscópicos de sangre, aspirado/biopsia de médula ósea, broncoscopia, incluso resonancia o PET... Con frecuencia es necesaria la colaboración de múltiples especialistas: neumólogos, internistas, hematólogos, traumatólogos, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, dentistas, radiólogos, patólogos, etc.

El tipo e intensidad del tratamiento dependerá de la extensión; el pronóstico de la agresividad de la histiocitosis. Algunas histiocitosis desaparecen sin tratamiento (especialmente la localizada ósea); pero si la enfermedad

es extensa o muy agresiva requerirá tratamiento (cirugía, corticoides, radioterapia a bajas dosis sobre la lesión, quimioterapia con esquemas que pueden incluir ciclofosfamida, etopósido, metrotexate o vinblastina...), que pueden causar efectos secundarios (infecciones, náuseas/vómitos, dolor...) y precisen tratamiento complementario (antibióticos, analgésicos, soporte respiratorio, tratamiento hormonal, fisioterapia,...)

En algunos casos la histiocitosis cursa en brotes y puede haber reactivaciones sucesivas de la enfermedad que precisa nuevos tratamientos, por eso son necesarios los controles a largo plazo; también pueden aparecer secuelas (deformidad ósea, problemas hepáticos, pulmonares, hormonales, dentales, auditivos, neurológicos o neurocognitivos).

La rareza y variabilidad de la HCL hace difícil establecer la mejor opción de tratamiento. La supervivencia y la calidad de vida han mejorado y continúan mejorando, aunque en algunos casos la HCL puede ser mortal.

68 Neoplasias mieloproliferativas crónicas **Enfermedades raras congénitas relacionadas** **con la coagulación plasmática** **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

Enfermedades raras con tendencia a sufrir hemorragia o trombosis influenciadas por la herencia genética. Existen 2 grandes grupos: hipocoagulabilidad e hipercoagulabilidad.

Hipocoagulabilidad: déficits congénitos de factores de la coagulación de transmisión genética (tabla 5) y relacionados con mayor predisposición o riesgo de hemorragia, generalmente en contexto familiar.

La enfermedad de von Willebrand (a veces no la explica del todo la genética) es la más frecuente, con expresión clínica muy variada; le siguen en frecuencia la hemofilia A y la B. Con la mejora de las técnicas diagnósticas se detectan déficits de otros factores que antes pasaban desapercibidos.

Tabla 5. Déficits congénitos de factores de la coagulación

Deficiencia (factor)	Herencia	Localización (cromosoma)	Prevalencia (10 ⁵ hab)	Tratamiento
I (fibrinógeno)	AD/ar/ variable	4	<0,05-0,1	Fibrinógeno
II (protrombina)	ar	11	<0,05	CCP
V	ar	1	<0,05	PFC
VII	ar	13	<0,05	Factor VIIa-r
VIII (hemofilia A)	ligada Xr	X	06-oct	Factor VIII (humano purificado o -r); otros como ayuda (CCPA, factor VIIa-r, DDAVP)
IX (hemofilia B)	ligada Xr	X	01-feb	Factor IX (humano purificado o -r); CCP
X	ar	13	<0,05	CCP
XI	ar	4	~0,1	PFC (F XI aislado no disponible en España)
XII	ar	5	?	PFC
XIII	ar	1 y 6	<0,05	F XIII uso local; PFC; antifibrinolíticos
von Willebrand	AD/ar/ variable	12	~10 ³ (significativa ~12,5)	DDAVP; antifibrinolíticos

AD: autosómica dominante; ar: autosómica recesiva; ligada Xr: recesiva ligada a cromosoma X; ?: desconocida; CCP: concentrado de complejo protrombínico (contiene FII, VII, IX y X); CCPA: concentrado de complejo protrombínico activado (contiene FII, VII-activado, IX y X); PFC: plasma fresco congelado; DDAVP: desmopresina; -r: recombinante; F: factor.

Enfermedad de von Willebrand: hemorragia variable en la misma familia y a lo largo de la vida del paciente. Hay varios tipos asociados a mayor o menor gravedad. **Hemofilia A y hemofilia B:** la sufren varones, las mujeres transmiten el defecto. Según la cantidad de factor que aún puedan producir (factor residual) habrá hemorragias más o menos intensas, que pueden aparecer desde el nacimiento. Muy importantes detectar a mujeres portadoras

para realizar consejo genético y asistir a niños desde el nacimiento. **Factor XI ↓**: más frecuente en población judía ashkenazi; infrecuente y no severa la hemorragia, aunque produzcan poco factor. Déficits congénitos de **factor II, V, VII, X, XIII**: muy raros; generalmente sangrado no severo. **Factor XII ↓**: no suele ocasionar hemorragias; incluso asociado a trombosis. **Fibrinógeno** alterado: producción disminuida (hipofibrinogenemia: herencia ar; hemorragias moderadas) o producción defectuosa (disfibrinogenemias: raras, herencia AD. Puede haber tendencia a trombosis). Existen **déficits combinados** de varios factores en el mismo paciente, aún más raros.

Hipercogulabilidad: Asociada al descenso de síntesis de anticoagulantes naturales (**antitrombina, proteína C o proteína S** de la coagulación) o por mutaciones de genes (factor V Leiden mutación **R506Q**, mutación **G20201A** de protrombina) u otros aún no conocidos; el descenso de antitrombina y la mutación R506Q homocigota parecen los relacionados con mayor tendencia a sufrir trombosis.

69 Neoplasias mieloproliferativas crónicas

Enfermedades raras congénitas relacionadas con la coagulación plasmática

Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

¿Cómo se trata la **hipocoagulabilidad**?: prevención y tratamiento (tabla 5) de hemorragia si ocurre:

- Detección del defecto para: prevenir complicaciones en momentos de riesgo (cirugías, partos).
- Tratamiento de las hemorragias (si aparecen) o si van a precisar cirugía.
- En hemofilia: programas de tratamiento profiláctico (preventivo) domiciliario, para evitar hemorragias; se ensaya la terapia génica.

¿Cómo se trata la **hipercogulabilidad**?: tratamiento de la trombosis cuando ocurre con anticoagulantes (heparinas, anticoagulantes orales clásicos como acenocumarol o warfarina), otros anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán). El tratamiento anticoagulante se mantiene al menos durante 3-6 meses y a veces indefinido)

La prevención de la trombosis se realiza con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea para utilizar en situaciones de riesgo de trombosis (cirugía, encamamiento, reposo por inmovilización de alguna extremidad, viajes en avión de mas de 5 horas, gestación o puerperio,...)

70 Anemias congénitas **¿Qué son? ¿Qué tipos existen?**

La anemia es un problema de salud pública que afecta a unos 2.000 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia global de 24,8%, siendo más prevalente entre los pre-escolares (47%) y las mujeres embarazadas (42%), seguidos de mujeres no embarazadas (30%), niños en edad escolar (25%) y ancianos (24%), y existiendo enormes diferencias entre los países industrializados y no industrializados.

La anemia, con frecuencia es un signo o síntoma de otro proceso o enfermedad subyacente –por ejemplo, neoplasias o insuficiencias medulares– o de su tratamiento, como la quimioterapia. La causa más frecuente de la anemia es la falta de hierro u otros nutrientes (alrededor 50%), seguido de infecciones (como el paludismo), pero la causa más frecuente en niños en ciertas partes del mundo o etnias son las anemias «hereditarias» o «congénitas». Este tipo de anemia predominaba en el centro de África y sobre todo en ambos lados de la cuenca mediterránea, oriente próximo, medio y suroeste asiático, explicado por una posible selección natural, porque muchas de las mutaciones responsables de la anemia, conferían una resistencia a la infección por el plasmodium o paludismo. En la actualidad, debido a los movimientos migratorios, sobre todo por la «esclavitud» –principalmente población africana llevada contra su voluntad a América–, está presente en cualquier lugar del mundo.

Los términos «hereditarias» o «congénitas», que suelen ser sinónimos, hacen referencia a aquellas anemias que se heredan, porque está predeterminada en los genes del individuo afectado transmitido de los padres a sus hijos, por ello se pueden manifestar desde el nacimiento. Según sea el tipo de trastorno genético o molecular que condicione o provoque la anemia, puede tener diferente patrón de herencia: el «patrón dominante» se transmite de

uno de los progenitores a sus hijos con una probabilidad del 50%; o «patrón recesivo», los padres y también los hermanos pueden estar saludables, ya que se precisa la transmisión o aparición de dos genes mutados, uno de cada progenitor, para que aparezca la enfermedad, anemia en nuestro caso.

Muchas de estas anemias, dependiendo de su gravedad, naturaleza o tipo de mutación, pueden aparecer en el nacimiento, pero otras pueden aparecer a partir de los seis meses (como la beta-talasemia), manifestarse a lo largo de la infancia por trastornos en el crecimiento o por organomegalias (aumento del tamaño del bazo y del hígado, como en formas de talasemias) o tras una crisis (como las depreanocitosis), aunque algunas puedan no ser diagnosticadas hasta la adolescencia (como las anemias diseritropoyéticas) o precedida de otras alteraciones o defectos (como la anemia de fanconi).

La anemia consiste en el descenso de la masa eritrocitaria, que en los adultos suele ser por pérdida o sangrado (agudo o crónico, manifiesto u oculto), por destrucción o secuestro de los glóbulos rojos o hematíes (como en el hiperesplenismo), o por defecto o daño en su producción en la médula ósea o eritropoyesis (como en los tumores o aplasias). En el caso de las anemias congénitas, puede estar dañado cualquiera de los componentes de un glóbulo rojo: la causa En las formas hemolíticas, sobre todo aquellos casos que cursan con esplenomegalia (aumento del bazo), es fundamental puede ser un defecto en la cantidad o características de las cadenas de la hemoglobina (conocidas como hemoglobinopatías), un defecto de la membrana o superficie de los hematíes, o de un defecto cuantitativo o cualitativo de las enzimas o proteínas. A veces pueden coexistir dos causas diferentes.

A consecuencia de cualquiera de estos tipos de defectos, además de los síntomas y signos más habituales de la anemia a consecuencia del descenso de la cifra de hemoglobina y su reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, –como el cansancio o debilidad, fatiga o disnea a mínimos esfuerzos o incluso en reposo (depende de la gravedad), palidez de piel y mucosas, y la taquicardia (pulso acelerado)–, suele producirse una destrucción de los hematíes o hemólisis, aguda o crónica, que se manifiesta, en un aumento de la bilirrubina que se puede expresar con un color amarillento de la piel y conjuntiva («ictericia») y/o una orina oscura («coluria»), un crecimiento del bazo o esplenomegalia (órgano responsable de retirar o

destruir los hematíes defectuosos), deformaciones de los huesos (por aparición de eritropoyesis fuera de los lugares habituales), y paradójicamente, un aumento o acúmulo de hierro. Los síntomas suelen ser más manifiestos cuando más grave o profunda sea la anemia o cuanto más brusca o aguda se produzca la destrucción. En cambio, algunas formas de anemias congénitas sólo se manifiestan de forma temporal en algunas situaciones de estrés o fiebre, coincidiendo con infecciones, deshidratación o exposición a fármacos o algunos alimentos, como ocurre por ejemplo en el «favismo» o en la «depranocitosis». En este último caso de anemia se produce una modificación de la morfología y deformabilidad de los hematíes, obstruyendo la circulación de la sangre y manifestándose en forma de infartos y cuadros de dolor.

Las patologías del hematíe o glóbulo rojo se pueden clasificar en dos grandes grupos: por defecto, anemias; y por exceso, las poliglobulias. Todas a su vez, pueden subclasificar en «adquiridas» o «congénitas». Las anemias pueden clasificarse, según sea la naturaleza de la misma en: «**hemolíticas**» (por hemólisis o destrucción) o «**no hemolíticas**», siendo clave para la distinción la cifra de «**reticulocitosis**» (o hematíes jóvenes) que estará aumentada en la «hemolítica»; y descendida o ausente en las «no-hemolítica», como las de causa «central», sea por una aplasia (alteración o ausencia de producción) o eritropoyesis ineficaz.

Las anemias congénitas «hemolíticas» son consecuencia de una disminución o acortamiento de la vida o supervivencia de los hematíes provocada por: una alteración cuantitativa o cualitativa de las cadenas de la hemoglobina; una alteración en la membrana del hematíe o en las proteínas de su anclaje; o defecto cualitativo o cuantitativo en el sistema enzimático que proporciona energía o protección al hematíe. Así, según sea el componente del eritrocito afectado, culpable de la alteración intrínseca que conduce a la hemólisis (destrucción), con acortamiento de la vida del hematíe, puede ser intramedular o extramedular. En las segundas, se destruyen principalmente en el bazo, el cuál crece progresivamente de tamaño o «esplenomegalia». Este crecimiento se suele acompañar de un aumento de actividad o «hiperesplenismo» que agrava la destrucción de los hematíes –fagocitados por los macrófagos– y acompañándose de cierto grado de «secuestro».

Tabla 6. Clasificación de las enfermedades del hematíe.
Algoritmos diagnósticos básicos en el estudio de la anemia y la eritrocitosis

Tipo de Anemias congénitas Hemolíticas (AH)	Formas más frecuentes
A.H. por defectos en la membrana del hematíe	Esferocitosis Hereditaria Eliptocitosis Hereditaria Estomatosis Hereditaria
A.H. por defectos enzimáticos del hematíe	Déficit Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) Déficit de Piruvato quinasa (PK) Déficit de Pirimidina 5' nucleotidosa (P5'N)
A.H. por defectos en las cadenas globulinas de Hb	Talasemias: alfa ó beta (diferentes gradosvedad) Drepanocitosis (Hemoglobina S) Hemoglobinas inestables
Tipos de Anemias no Hemolíticas	
Alteraciones del metabolismo del hemo	Anemia sideroblásticas
Alteraciones del metabolismo del hierro	IRIDA
Hemoglobinas de baja afinidad por el oxígeno	

Ribero ML, Magalhaes Maia T. Clasificación de las enfermedades del hematíe. Algoritmos diagnósticos básicos en el estudio de la anemia y la eritrocitosis. En: Eritropatología. Coordinadores: Arrizabalaga B, Ataulfo González F, Remacha AF. Ed. Ambos Marketing Services. Barcelona (España). 2017

71 Anemias congénitas

Aspectos relevantes. ¿Cómo se tratan?

Dependerá de la naturaleza de la anemia y de su grado o gravedad. El espectro clínico y terapéutico pasa desde una vida casi normal hasta la necesidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos o de médula ósea, e incluso algún caso de anemia talasémica que son incompatibles con la vida.

Es fundamental en cualquier anemia congénita su diagnóstico precoz, a través de una buena historia clínica y familiar, seguida de un buen **consejo genético**, para su prevención, y educación del paciente y cuidadores.

Es importante su correcto diagnóstico, no sólo para evitar tratamientos inadecuados como el hierro oral, ya que muchas de estas formas de anemia suelen cursar con sobrecarga de hierro, sino para dar suplementos de vitaminas de la familia B, sobre todo ácido fólico, en aquellas formas que cursan con hemólisis.

En las formas hemolíticas, sobre todo aquellos casos que cursan con esplenomegalia (aumento del bazo), es fundamental una adecuada y amplia cobertura de vacunación, sobre todo para prevenir infecciones de bacterias encapsuladas (principalmente neumococos y meningococos). Igualmente, todo paciente con riesgo o necesidad transfusional deben ser vacunados frente a la hepatitis B. Los niños afectados de algunas formas de anemia, como las anemias degranocíticas, deben recibir en los primeros años de vida (con frecuencia al menos hasta los cinco años) tratamientos antibióticos preventivos. Con frecuencia algunas formas de estas anemias hemolíticas, como la **esferocitosis**, o en episodios de infartos esplénicos, precisan de la extirpación del bazo o esplenectomía, que hoy en día se prefiere que sea por laparoscopia.

En pacientes afectados de algunas «enzimopatías», sobre todo del déficit de G6PD, y en menor medida PK, es muy importante la «prevención» en evitar la administración de fármacos que favorezcan la hemólisis. Es fundamental disponer de un listado de fármacos y alimentos que puedan tomar o cuáles no.

Los pacientes afectados de **anemias degranocítica** pueden padecer episodios de trombosis o infartos –pulmonares, óseos, retina o cerebrales–, úlceras cutáneas, con frecuencia muy dolorosos, por lo que a menudo deben tomar analgésicos, recibir oxígeno y anticoagulantes. En pleno episodios, o para prevenirlos previo a cirugías, deben plantearse el recambio de hematíes (sustitución por medio de máquina de aféresis de parte de sus hematíes afectados de la mutación o hemoglobina S y sustituirlo con hematíes sanos frescos procedentes de donantes). Estos pacientes deben ser tratados con

tratamiento con hidroxurea por vía oral, en un intento de aumentar el porcentaje residual de hemoglobina fetal para protegerles de los episodios trombóticos (eso explica que los síntomas o signos no aparezcan antes de los 5 meses). El único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea, pero debe realizarse antes de los 16 años. No obstante, recientemente se ha aprobado un nuevo tratamiento con L-glutamina en polvo oral que abre la esperanza a este grupo de pacientes.

Las formas más graves de estas formas de anemias pueden precisar de **transfusiones**, tras episodios agudos de hemólisis o isquemia, pero algunas formas «mayor», como las talasemias puede ser preciso un programa de transfusión crónica, sobre todo para prevenir las complicaciones y deformaciones óseas, y retraso del crecimiento, por la aparición de eritropoyesis en lugares no habituales.

Todos los pacientes deben ser estudiados ampliamente para que sean transfundidos con concentrados de hematíes lo más idénticos posibles (inmunofenotipo extendido), lo más frescos (hematíes jóvenes), e incluso irradiados, para intentar reducir los efectos adversos agudos y sobre todo crónicos. La aloinmunización o desarrollo de anticuerpos frente a los antígenos de los hematíes puede complicar la tarea de encontrar sangre compatible, y producir episodios de hemólisis hiperagudos y crónicos.

Por último, una complicación de muchos estos pacientes, pero sobre todo en aquellos que precisan transfusiones crónicas es el desarrollo de **sobre carga férrica** o hemocromatosis. Este exceso de hierro es progresivo y puede producir daño hepático, cardíaco y pancreático. Es fundamental prevenir este fenómeno por medio de diferentes medidas, incluso la terapia con quelantes del hierro, endovenosos, subcutáneo u oral.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL PACIENTE

SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL PACIENTE

72 ¿Es importante tener confianza en mi especialista?

La relación médico-paciente es pilar fundamental de todo acto médico, sin embargo, si bien muchas veces los sistemas de salud buscan productividad y han cambiado el término paciente por el de usuario.

Normalmente una enfermedad hematológica requiere tratamientos prolongados, por lo que el vínculo médico-paciente es fundamental en el tratamiento de la enfermedad.

El médico es una importante ayuda para los pacientes onco-hematológicos durante su enfermedad, proporcionando a la persona enferma no sólo cuidados médicos, sino también apoyo, orientación e información. La persona diagnosticada de cáncer se ve de pronto inmersa en un mundo desconocido y lleno de incertidumbres. El médico es el referente que dispone de los conocimientos necesarios para ayudarlo, siendo por ello la persona más indicada para informar al paciente sobre su enfermedad y el posible tratamiento.

La buena comunicación entre el médico y el paciente:

- Reduce los niveles de ansiedad del paciente, haciendo disminuir sus dudas con respecto a la enfermedad.
- Permite al paciente participar activamente en la toma de decisiones respecto a sus tratamientos y las pruebas a las que debe someterse.
- Proporciona al paciente la posibilidad de expresar sus preocupaciones, miedos y temores ante la enfermedad, los tratamientos o el futuro.
- Ayuda al paciente a tener una sensación de control ante la enfermedad y los tratamientos.

Lo deseable es, que el médico y el paciente sean capaces de hablar y escuchar, de manera que la información fluya en los dos sentidos: el profesional sanitario dando toda la información y el paciente expresando sus dudas e inseguridades. A medida que pasa el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, surgen nuevos interrogantes al respecto.

Un comienzo abierto en la relación médico-paciente, ayuda a derribar barreras, temores y prejuicios, no sólo en torno a la enfermedad, sino también al concepto que el paciente tiene de su médico.

El paciente tiene derecho a un trato digno y amable, a que se le explique su enfermedad, a la protección delicada de su intimidad corporal y personal, especialmente en el curso de las exploraciones o cuando no sea capaz de cuidar de sí mismo; también tiene derecho a decidir qué se ha de transmitir a sus familiares y allegados.

El paciente debe expresar sus preocupaciones sin sentirse inhibido: el médico está para ayudarlo, no para juzgarlo. El médico necesita disponer de toda la información que el paciente pueda proporcionarle para poder realizar valoraciones más adecuadas sobre su situación.

El paciente, está en su derecho a preguntar todo lo que considere adecuado y a expresar su opinión cuando vaya a tomarse una decisión importante, para obtener la mejor atención que el médico pueda prestarle, es necesario establecer una comunicación sincera y efectiva, ya que, cuanta más información posea el médico acerca de su estado físico y anímico, mejor podrá ayudarlo en el proceso de la enfermedad.

Tener el mismo médico durante el transcurso y tratamiento de una enfermedad es fundamental y supone la oportunidad más importante que tiene el médico para conocer el padecimiento de su paciente, y de realizar una historia clínica, y para el paciente comunicar sentimientos y pensamientos, no sólo derivados de la afección orgánica sino también del malestar o indisposición por conflictos emocionales, laborales y socioculturales, más allá de los conocimientos técnicos.

Para los pacientes, aparte de la curación, es muy importante gozar de la mejor calidad de vida posible. Un estado emocional estable ayuda a mejorar la calidad de vida y a colaborar de forma activa con el tratamiento.

Tener complicidad con tu hematólogo permite al paciente expresar con libertad los sentimientos, esto les ayuda a sentirse mejor.

Un ejercicio recomendable cuando se comienzan tratamientos, es la honestidad desde el comienzo. Hablar con el médico sobre la inseguridad que se tiene y consultarle al profesional sus opiniones es muy recomendado, llegando incluso a entablar conversaciones fuera de lo estrictamente médico.

«El médico bueno te informa y te comunica, te oye pero también te escucha, te atiende y te acompaña». Doctor Albert J. Jovell

Espero que siempre quede la empatía médico-paciente que es lo importante y la confianza.

El desarrollo de la Medicina, los extraordinarios logros conseguidos con los medios diagnósticos y terapéuticos disponibles y los considerables avances sociales durante las dos últimas décadas, ha dado lugar a la especialización de la medicina, que en muchos casos ha sustituido la figura del médico por la de equipo médico.

Existen «conflictos de intereses» entre los objetivos médicos –vocación, interés científico, deber profesional, prestigio, lucro personal, etc.– y las finalidades de los enfermos –volver a disfrutar de la salud, conocer la enfermedad, disponer del diagnóstico deseado, conseguir una receta, lograr una baja laboral, etc.,– que, en ocasiones, son difíciles de resolver.

La llamada medicina basada en la afectividad, que plantea que la práctica médica debe recurrir a la técnica, pero sin olvidar los sentimientos, ya que el soporte emocional puede llegar a ser no sólo un elemento de mejora de la calidad de los tratamientos y de la calidad de vida de los pacientes, sino incluso un factor de supervivencia. Además, determina que «la mejor tecnología disponible sigue siendo la comunicación médico-paciente y el mejor procedimiento para favorecer dicha relación es la confianza mutua, basada en el respeto, la comprensión y el afecto» (A.J. Jovell). La tecnología sanitaria carece de inteligencia y sentimientos, tiende a la deshumanización al introducir la técnica como interfase entre el médico y el paciente y se convierte en una barrera física y relacional –una más– entre ellos.

Además, en España, la Ley General de Sanidad apostilla (artículo 10.5) que el paciente tiene derecho a que se le facilite en términos comprensibles «información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento». Pero, además, se hace necesaria una atención médica humanizada, de tal manera que las relaciones con el paciente tengan como base a la persona y no a la burocracia y el respeto a su libertad y sus propias decisiones mediante lo establecido para el consentimiento informado.

En definitiva, actualmente el protagonismo en la relación médico-paciente, se ha desplazado en la dirección del paciente, que, como persona responsable, ha de participar en la toma de decisiones, previamente informado por el médico. La relación médico paciente debe partir del derecho de los pacientes a obtener respuestas a sus problemas de salud adaptadas a su nivel de conocimiento. Además, los pacientes tienen sentimientos y, por lo tanto, necesidad de afecto.

73 Existen unidades especializadas para el tratamiento de estas enfermedades

Los servicios de hematología en general cubren todas las entidades clínicas relacionadas con las células de la sangre y los defectos en la coagulación, ya que constituye el centro de la atención clínica de la especialidad y son capaces de resolver los problemas inherentes a los mismos. Sin embargo, existen Unidades Especializadas, para abordar tratamientos complejos como pueden ser las unidades de trasplante de precursores hematopoyéticos de las cuáles hay en todas las comunidades autónomas por lo menos un centro de referencia para la realización y seguimiento de los mismos. Lo mismo ocurre con las unidades de referencia para el tratamiento de la hemofilia, enfermedad rara que afecta a más de 3.000 individuos en España y que es una de las entidades que ha contado con unidades de referencia especialmente dedicadas al diagnóstico, tratamiento y programas de profilaxis, debido al número mayor de pacientes que se tratan en estas unidades la experiencia y el manejo de complicaciones se aborda con mayor agilidad y eficacia. Otras unidades en las que se requiere una colaboración multidisciplinar como la Unidad de Mastocitosis de Castilla - La Mancha convertida

hoy día en Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla - La Mancha o las Unidades de Porfiria o la Unidad de Estudio de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales de Zaragoza en las que trabajan en colaboración profesionales de diferentes especialidades para abordar todos los aspectos relacionados con las enfermedades mencionadas.

Desde el Ministerio de Sanidad existe una legislación para regular en el Sistema Nacional de Salud el funcionamiento de estas Unidades Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

74 Qué es una unidad especializada

Me remito a la definición que establece el Ministerio de Sanidad con respecto a las Unidades especializadas

«Se entiende por Servicio o unidad de referencia: servicio o unidad de un centro o servicio sanitario que se dedica a la realización de una técnica, tecnología o procedimiento o a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características contempladas en el apartado 2 del Real Decreto 1302/2006, aunque además ese servicio o unidad atienda otras patologías para las que no sería considerado de referencia».

Las patologías o grupos de patologías cuya prevención, diagnóstico o tratamiento se realice mediante técnicas, tecnologías o procedimientos incluidos en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, en centros, servicios o unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud deberán reunir una o varias de las siguientes características:

Enfermedades que requieren para su adecuada atención técnicas, tecnologías y procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, de elevado nivel de especialización, para los que es esencial la experiencia en su utilización, que sólo es posible alcanzar y mantener a través de ciertos volúmenes de actividad.

Enfermedades que requieren alta tecnología para su prevención, diagnóstico o tratamiento y para las que, atendiendo a su relación coste-efectividad y a los recursos disponibles, se precise la concentración de un número mínimo de casos.

Enfermedades raras que, por su baja prevalencia, precisan de concentración de los casos para su adecuada atención, lo cual no implica atención continua del paciente en el centro, servicio o unidad de referencia, sino que este podría actuar como apoyo para confirmación diagnóstica, definición de las estrategias terapéuticas y de seguimiento y como consultor para las unidades clínicas que habitualmente atienden a estos pacientes.

Los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud darán cobertura a todo el territorio nacional y deberán garantizar a todos los usuarios del Sistema que lo precisen su acceso a aquellos en igualdad de condiciones, con independencia de su lugar de residencia.

Los criterios que se establecen para la designación de centros, servicios o unidades de referencia, se enumeran a continuación:

Los criterios que se elaboren para la designación de un centro, servicio o unidad como de referencia deberán tener en consideración, al menos, los siguientes aspectos:

Demostrar conocimiento y experiencia suficientes en el manejo de la patología, técnica, tecnología o procedimiento de que se trate.

Haber tenido o prever un volumen de actividad suficiente en la técnica, tecnología o procedimiento para cuya realización se solicita la designación como centro, servicio o unidad de referencia que garantice un nivel adecuado de calidad y seguridad a los pacientes.

Contar con el equipamiento y el personal necesario para desarrollar la actividad de que se trate. Tener disponibles los recursos que precise la adecuada atención del paciente, además de los del propio servicio o unidad de referencia.

Obtener indicadores de resultados adecuados previos a su designación.

Disponer de un sistema de información que permita el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados.

Disponer de capacidad de formación a otros profesionales en la actividad designada como de referencia.

75 Y si quiero un segundo diagnóstico, ¿cómo lo tengo que hacer?

El derecho a una segunda opinión médica y al cambio de centro está reconocido en la ley básica nacional, Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. En el artículo 13 del Texto consolidado de la Ley, última modificación el 22 de septiembre de 2015, se establece:

Artículo 13. Derecho a la información para la elección de médico y de centro. Los usuarios y pacientes del Sistema Nacional de Salud, tanto en la atención primaria como en la especializada, tendrán derecho a la información previa correspondiente para elegir médico, e igualmente centro, con arreglo a los términos y condiciones que establezcan los servicios de salud competentes.

Como consecuencia, los pacientes oncológicos tienen derecho a elegir médico y centro hospitalario en el Sistema Nacional de Salud (servicios públicos). Sin embargo, puesto que las competencias en materia de sanidad están transferidas a las comunidades autónomas, las condiciones para llevarlo a cabo las establecen los diferentes servicios de salud de las mismas.

Por lo tanto, en cuanto a la segunda opinión cada comunidad autónoma determina qué pacientes pueden acceder, en qué condiciones y en qué enfermedades y procedimientos. Sin embargo, el cáncer suele incluirse entre los supuestos clínicos para los que puede solicitarse una segunda opinión. Normalmente, este derecho no incluye la posibilidad de acudir a un centro sanitario privado sin autorización administrativa. En este caso, la consejería no abonaría gasto alguno.

Por todo ello, tanto para ejercer el derecho de elección de médico o centro sanitario como para optar a una segunda opinión, hay que acudir a la Unidad de Atención al Paciente/Usuario de tu hospital, a la consejería de sanidad de tu comunidad autónoma o a sus delegaciones territoriales, para conocer los derechos en tu lugar de residencia.

La segunda opinión médica es un derecho respetado por la mayoría de los profesionales médicos, que permite contrastar la información y ganar confianza.

76 ¿Qué información debe recibir el paciente sobre su enfermedad?

El derecho del paciente a la información está establecido por ley (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.). En ella se recogen tanto el derecho del paciente a ser como a no ser informado si así lo prefiriese.

La comunicación al paciente debe ser hecha por un profesional, con conocimientos clínicos y con capacidades comunicativas. En ocasiones sería incluso beneficioso la intervención de psicólogos que ayudarán a comunicar enfermedades que seguramente los pacientes asociarán inmediatamente como graves o incluso mortales. La información debería hacerse siguiendo estas pautas:

- La información que se facilita al paciente debe de ser suficiente, clara, oportuna y veraz.
- Dando tiempo suficiente para asimilar la noticia de la enfermedad. Cada paciente tiene su ritmo, y hay que respetarlo.
- Atender a la comunicación «no-verbal» del paciente y entender en cada momento la cantidad de información que este reclama.
- No interrumpir a las preguntas que el paciente plantee y dejar que este se exprese.

100 preguntas que debes conocer sobre...

- No hay que dar nada por supuesto y ser claros en las exposiciones por básicas que para un médico puedan parecer, para el paciente pueden no serlo.
- Respeta el silencio que el paciente necesite, es una manera de comunicar que compartimos con él su dolor e incertidumbre
- Escucha y comparte sentimientos y emociones.
- Reforzar y enseñar a los pacientes recursos para afrontar y ajustarse a los cambios que la enfermedad conlleve.

77 ¿Qué información debe recibir el paciente sobre su tratamiento?

El paciente tiene el derecho a ser o a no ser informado de un diagnóstico. En la misma línea podemos decir que el paciente puede decidir saber más o menos acerca de su tratamiento, siendo entonces los familiares los que probablemente estén más interesados en estar informados.

Un paciente interesado en conocer su enfermedad probablemente esté más interesado en estar bien informado acerca del tratamiento que va a recibir. Si es así, el hematólogo debe darle al paciente toda la información acerca del tratamiento y facilitarle información acerca de posibles estudios realizados con el mismo. En cualquier caso, cada paciente puede decidirlo.

Ahora bien, en función del tipo de tratamiento que deba suministrarse a un paciente, y de sus posibles efectos secundarios o riesgos, es posible que el paciente deba aceptar por escrito estar informado acerca de los mismos (siempre que esté en condiciones físicas y psíquicas de hacerlo). En ese caso, el consentimiento informado será válido tanto si el paciente lee el documento que firma, como si no lo lee.

78 ¿Cuánto tiempo necesito para mi recuperación?

Hay que tener en cuenta en estas entidades que hay un número elevado de ellas, en las cuales no se obtiene una curación total y que la enfermedad

la consideramos como «latente» o «dormida» o convertida en un proceso crónico que va a requerir siempre de una vigilancia clínica y probablemente de análisis y pruebas. El objetivo en estos pacientes es convivir con la enfermedad, pero de forma que no produzca interferencias con sus actividades habituales o que estas sean mínimas. Sería el ejemplo de los pacientes diagnosticados de una leucemia crónica en la cual conseguimos remitir los indicadores biológicos, pero sabemos que no hemos erradicado la enfermedad y por tanto va a requerir tratamiento continuado y vigilancia.

En general el tiempo necesario para la recuperación de una enfermedad siempre depende de diferentes factores: en primer lugar, la edad, los pacientes más jóvenes suelen recuperarse más rápidamente que los pacientes mayores. La gravedad de la enfermedad y el tipo de tratamiento aplicado no es lo mismo el paciente con una enfermedad grave pero en el cual no requiere de tratamientos muy agresivos, mientras que en otras circunstancias el paciente puede requerir un trasplante de precursores hematopoyéticos y el tiempo de recuperación va a ser de meses o años.

También la coexistencia de otras enfermedades puede interferir negativamente en el proceso de recuperación, así como la presencia de complicaciones a lo largo del tratamiento.

En resumen, el tiempo de recuperación va a ser variable e individual para cada paciente.

79 ¿Cómo puedo preparar mi próxima visita al hematólogo para no olvidarme de ninguna de las dudas que me han ido surgiendo desde mi última visita?

La información y el entendimiento de la enfermedad son muy importantes para el paciente. En especial en los pacientes crónicos. Por ello es importante estar preparados para la próxima visita con nuestro hematólogo. Estas son algunas recomendaciones que podrían ayudarte:

- Tener siempre en un lugar fácilmente accesible, una pequeña libreta y un lápiz. Cada vez que nos pueda venir a la mente una duda que

creamos relacionada con nuestra enfermedad, la anotamos en esa libreta. Evidentemente cada paciente puede elegir si tener un soporte físico y tradicional como compañero de viaje, o prefiere usar un dispositivo electrónico (notas de voz en el móvil, por ejemplo), pero identificar «la libreta» como algo dentro de la rutina de las visitas, nos puede ayudar a encontrarle toda la utilidad que tiene.

- Antes de ir a la consulta prepara una lista con las dudas que te vayan surgiendo. Esto ayudará a que no se te olvide nada que quisieras preguntar. No dudes en repreguntar todo aquello que no te quede lo suficientemente claro.
- Toma notas. Llévate a la consulta papel o un cuaderno y boli para apuntar todo aquello que el hematólogo te cuente durante tu cita. Esto te ayudará en casa a recordar todas las pautas y recomendaciones, así como plantear nuevas dudas que te surjan para la siguiente consulta.
- No tienes porqué ir solo a la consulta. Puedes ir acompañado por familiares y amigos. Ellos te podrán ayudar a tomar notas y hacer preguntas, así como a recordar lo que el médico te diga.
- Podrías ser atendido por varios médicos, y ellos tienen siempre toda nuestra información en la historia del paciente. Pero no dudes en comentar cualquier cosa que creas que se ha podido pasar por alto.

80 **Mi hematólogo me ha cambiado la frecuencia de mis visitas, ¿tengo derecho a saber el motivo?**

Ante cualquier enfermedad es importante tener plena confianza en los profesionales sanitarios que nos atienden y que serán compañeros de viaje, en función de la enfermedad, por un tiempo, o para toda la vida en caso de enfermedades crónicas.

Partiendo de esta premisa básica, mantener una comunicación fluida con nuestro hematólogo, preguntando todas aquellas dudas surgidas desde la

anterior visita o aquellas que se nos planteen en la consulta, nos permitirá sentirnos más confiados y seguros.

Las visitas médicas periódicas para cada una de las patologías, tiene procedimentado el periodo. En función del estado del paciente y de cómo progresa el tratamiento el hematólogo decidirá cuándo debe ser la próxima visita. No obstante, ante la duda de porqué la próxima visita se programa para un periodo superior o inferior a los anteriores, no dudes en preguntar a tu especialista. Seguro que te explica la causa.

81 ¿Qué motivos justificarían un periodo más largo entre las visitas a mi hematólogo?

El hematólogo es quién conoce y pone en práctica los protocolos de actuación indicados ante cada caso. Es por ello, que él es quien debe fijarlos, y puede modificarlos.

Así, por ejemplo, las primeras visitas y controles van a ser con toda probabilidad más frecuentes que una vez la enfermedad esté controlada o evolucione favorablemente según lo previsto.

En enfermedades crónicas, una vez alcanzadas respuestas a diferentes niveles, fijados para cada enfermedad, es posible que el control en lugar de cada semana sea cada dos semanas, y luego una vez al mes. Transcurridos un periodo determinado, es posible que las visitas y los controles analíticos se espacien más, hasta ser una vez cada tres meses o cada seis meses o una vez al año.

En algunos tratamientos, la respuesta y reacción del paciente al mismo pueden determinar que las visitas sean más o menos frecuentes, y por tanto, el cambio de tratamiento también podría modificar la frecuencia.

En cualquier caso, la frecuencia de las visitas debe ser la indicada por la práctica médica habitual, nunca debe ser modificada por razones meramente económicas, sino que la prioridad debe ser siempre el paciente. Si esto no es así, y tu hematólogo te indica que por razones presupuestarias debe espaciar más las visitas, puedes y debes acudir a la Unidad de Atención al Paciente/Usuario de tu hospital y presentar una queja formal.

82 Tengo miedo a una recaída ¿Qué debo hacer?

Los pacientes hemos pasado un diagnóstico, tratamientos, efectos secundarios..., y finalmente, muchos, conseguimos la remisión. Comenzamos poco a poco a llevar una vida normal, pero teniendo en cuenta que somos pacientes, tendremos que acudir a revisiones periódicas, que se irán espaciando en el tiempo si todo nos va saliendo bien, pero existen unos sentimientos de temor, incertidumbre, indefensión, un miedo a sufrir una recaída.

Este miedo a la recaída se puede convertir en una realidad, y cuando sucede es difícil de asimilar y aceptar. En mi caso, me daba cuenta de síntomas de reaparición de mi enfermedad, pero no quería creérmelo, por lo que intentaba darle cualquier explicación que no tuviera relación con lo vivido anteriormente. Finalmente, en una visita al hematólogo le expuse mis sospechas y en el análisis de sangre las cifras indicaban esa sospecha, al mes siguiente las cifras empeoraron y fue el momento de iniciar otras pruebas médicas para confirmar la recidiva. Como resultado la confirmación fue positiva.

Como paciente con recaída, experimenté unas sensaciones y emociones difíciles de explicar. Por una parte, conocer mi enfermedad y a lo que me enfrentaba me ayudo a poder llevar mejor las distintas fases de tratamiento. Pero, por otra parte, sabemos que nos pondrán un tratamiento con efectos secundarios, que puede que no nos dé el efecto deseado y tengan que iniciar otro tratamiento hasta obtener el resultado esperado. Conocemos que el tiempo durante el que tendremos que recibir el tratamiento no nos lo pueden asegurar, podrá ser más o menos largo, no sabemos con certidumbre la duración de los tratamientos. Para los profesionales que nos atienden en una recaída tampoco es fácil.

Ante una recaída, aconsejaría que no se anticiparan a lo que puede ocurrir. Una recaída no es el final, no se acaba todo y nuevamente lo podemos superar. De esto se sale.

Una vez superada la recaída podemos tener sentimientos contradictorios, por un lado, nos podemos sentir con malestar emocional y, por otro lado, nos sentimos liberados y supervivientes.

El miedo a la recaída, lo tendremos siempre, pero debemos aprender a vivir con él, porque no tiene por qué condicionarnos el «ser feliz» y vivir el día a día.

CUESTIONES RELEVANTES
EN EL DÍA A DÍA DE LOS
PACIENTES Y FAMILIARES

CUESTIONES RELEVANTES EN EL DÍA A DÍA DE LOS PACIENTES Y FAMILIARES

83 ¿Son enfermedades hereditarias?

Las enfermedades hematológicas raras pueden ser hereditarias o no, según si el gen alterado está presente en las células germinales (óvulos y espermatozoides) en este caso sí lo será o en las células somáticas en este caso no será hereditario.

Casi todos los genes del organismo están presentes en dos copias. El hijo recibe una copia de cada uno de los genes de manera que el recién nacido tiene un grupo completo de genes de la madre y un grupo completo de genes del padre.

Si la copia que reciben de cada progenitor tiene una variante genética en el mismo gen, el hijo sufrirá una enfermedad al no poder sintetizar de forma adecuada las proteínas correspondientes. Esto ocurre en la forma de herencia autosómica recesiva. Cuando la variante se encuentra en el cromosoma X la herencia es diferente ya que va a producirse la enfermedad en los varones porque solamente tienen un cromosoma X mientras que las mujeres al tener dos cromosomas X serán portadoras (ver figuras 13 y 14).

Otras veces puede aparecer una variante en un gen sin que ninguno de los dos padres la haya transmitido. Son las denominadas de nueva aparición o de novo que están presente en el sujeto, pero sin haber sido heredada de los padres. Estas variantes son de origen desconocido o pueden estar inducidas por agresiones físicas (exposición a radiaciones) o químicas (productos tóxicos que dañan el ADN de las células).

Figura 13. Herencia ligada al cromosoma X

(el 50% de los hijos varones serán afectados y el 50% de las hijas mujeres portadoras)

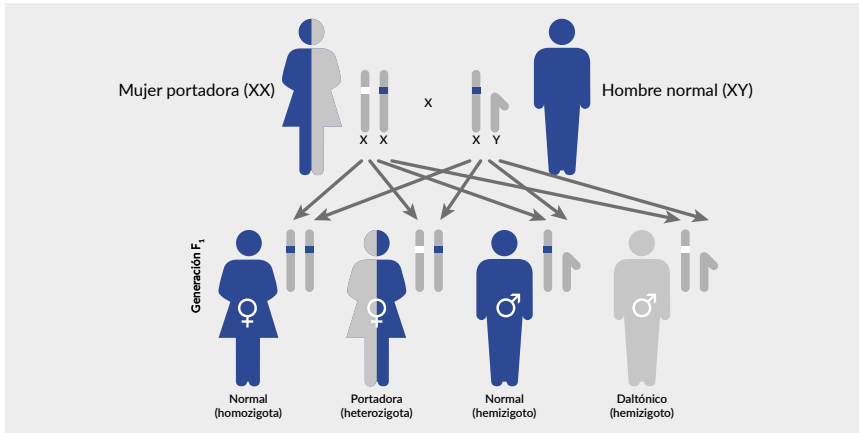
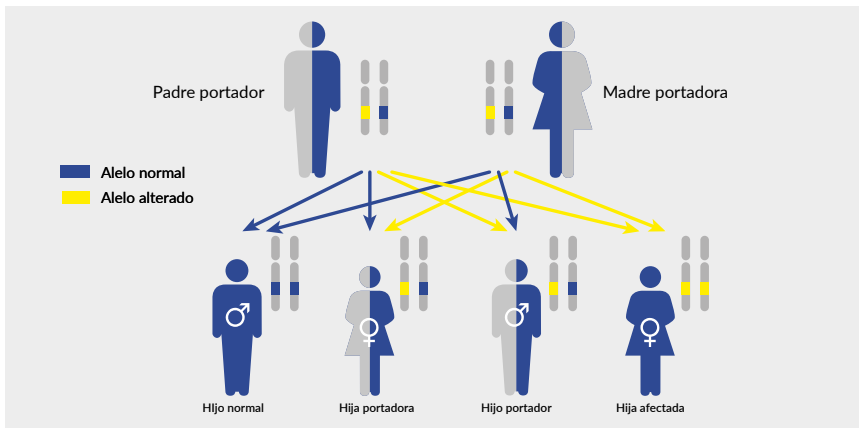


Figura 14. Herencia autosómica recesiva

(el 25% de los hijos de ambos progenitores portadores serán afectados y el 50% portadores)



Como ejemplo de enfermedad hematológica de herencia autosómica recesiva se encuentra la talasemia: son un grupo de anemias hemolíticas, en las que existe disminución de la síntesis de una o más de las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina. Hay varios tipos genéticos con cuadros

clínicos que van desde anomalías hematológicas difícilmente detectables hasta anemia grave y fatal. La mayoría de los casos tiene su origen en una mutación del gen HBB en el cromosoma 11. También existen casos de deleciones de diversos tamaños que pueden afectar al gen de la beta globina o a la región de control del locus. El resultado es que aumentan otros tipos de hemoglobina que no liberan el oxígeno con tanta facilidad, y los tejidos reciben menos oxigenación. Existen dos variedades de beta-talasemia (mayor o menor) según sea un déficit total o parcial de la síntesis. Aumenta la posibilidad de que se rompan los hematíes (hemólisis).

Un ejemplo de enfermedad ligada al cromosoma X es la Hemofilia en la cual las mujeres son portadoras y la padecen los hombres, aunque algunas portadoras pueden tener también manifestaciones de la enfermedad.

Es causada por una alteración en los genes de los factores VIII o IX de la coagulación, se produce una proteína defectuosa lo que repercute en el funcionamiento del sistema de coagulación y los afectados tienen hemorragias que pueden ser más o menos graves según la localización y originar complicaciones en las articulaciones con gran frecuencia.

Es una enfermedad que afecta a 1 de cada 10.000 nacidos vivos.

84 ¿Son enfermedades que se pueden curar?

En la actualidad, el tratamiento denominado terapia génica, es decir cambiar el gen que esta defectuoso por una secuencia normal en las células madre de los individuos que padecen enfermedades en las que un único gen esta alterado. Para ello se requiere de un elemento que se llama vector y que hace la función de insertar en el ADN la secuencia normal del gen. Este procedimiento ya es una realidad para algunas de estas enfermedades y hay ensayos clínicos en marcha que están proporcionando resultados eficaces y aparentemente duraderos. Gracias a los progresos en el desarrollo de nuevos vectores de transferencia génica más seguros y eficaces se abre una línea de tratamiento para enfermedades incurables y con mal pronóstico.

En función de la enfermedad a tratar y del tipo de célula que se desea modificar genéticamente, los tratamientos de terapia génica se pueden realizar sobre células extraídas del paciente y después de modificadas, inoculadas de nuevo o directamente inoculando el vector con el gen modificado al paciente.

Entre los vectores que más se utilizan se encuentran algunos tipos de virus que por su tamaño pueden incorporar el gen como los retrovirales y los lentivirales. Otros vectores utilizados son los adenoasociados e incluso sustancias inertes como polímeros plásticos.

Entre los ensayos clínicos de enfermedades que afectan a un solo gen y que están en marcha destacan por su eficacia los que se están realizando sobre células madre hematopoyéticas. La modificación genética de las células madre extraídas del paciente y manipuladas en el laboratorio y después administradas en forma de trasplantes y están utilizando en el tratamiento de enfermedades hematológicas como las inmunodeficiencias primarias, talasemias, y también en otras enfermedades como la leucodistrofia o la enfermedad de Fabry.

La terapia génica dirigida directamente en el sujeto a las células que fabrican las proteínas defectuosas como ocurre en los ensayos que se están realizando en la hemofilia B mediante vectores adenoasociados que son inoculados directamente en el hígado de los pacientes. Por ejemplo, en un ensayo que se está realizando en el Reino Unido se demuestra que la expresión del factor IX obtenida en células de hígado de pacientes con este tipo de hemofilia presentan una disminución significativa en los episodios de sangrado, y por tanto precisan menor número de infusiones del factor IX.

En relación con la seguridad en este tipo de terapia, en los primeros ensayos clínicos que se realizaron con vectores virales no inactivados ocurrieron algunas complicaciones como un paciente que falleció como consecuencia de la inoculación de un vector adenoviral, y los vectores de la familia de los retrovirus. Utilizados en algunos ensayos en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa o en el síndrome de Wiskott-Aldrich, se activaron oncogenes próximos al sitio de inserción que generaron clones tumorales.

Actualmente estos efectos han sido evitados utilizando vectores lentivirales y retrovirales inactivados lo que garantiza un patrón de seguridad muy superior. Hasta el momento en ninguno de los ensayos clínicos en marcha que utilizaron los vectores de nueva generación han aparecido oncogenes activados. En resumen, este tipo de terapia ofrece una oportunidad interesante para el tratamiento de enfermedades genéticas graves y que no disponen de terapias eficaces alternativas.

85 ¿Qué es hospital de día?

Se entiende como «Hospitalización de Día» la asistencia en el hospital durante unas horas, ya sea para diagnósticos, investigaciones clínicas y/o exploraciones múltiples, así como para tratamientos que no pueden hacerse en la consulta externa, pero que no justifican la estancia completa en hospital. La Hospitalización de Día como modalidad asistencial ha evitado ingresos hospitalarios no estrictamente necesarios. Al finalizar la atención el paciente vuelve a su hogar. El concepto de «Unidad de Hospitalización de Día» atiende, por tanto, a su carácter organizativo y de gestión. Las Unidades de Hospital de Día, son unidades intermedias que desarrollan su actividad para los servicios finales y cuyos médicos indican tratamientos susceptibles de ser prestados bajo esta modalidad asistencial.

86 ¿Qué es el empoderamiento del paciente?

El concepto de empoderamiento nació hacia la década de 1970 asociado al proceso de fortalecer los derechos y las capacidades de las personas o las comunidades vulnerables, haciéndoles ganar confianza y protagonismo. Según esa filosofía, los seres humanos (y los grupos de los cuales forman parte) deben tener acceso a los recursos y a las decisiones que afectan a sus vidas.

Un paciente empoderado es un paciente con capacidad para decidir, satisfacer necesidades y resolver problemas, con pensamiento crítico y control

sobre su vida. Y todo ello se consigue, en primer lugar, con el conocimiento. Si la información es poder, un paciente empoderado tiene que ser un paciente informado, por lo que ha de disponer de las nociones suficientes para entender la enfermedad y su tratamiento. Corresponde a los profesionales de la salud, transferir los conocimientos y las habilidades para que el paciente sea capaz de escoger entre las opciones que tiene al alcance y actuar en consecuencia.

La colaboración del paciente permite personalizar los tratamientos, adaptarlos a las condiciones de vida de cada individuo y aumentar su seguridad. El profesional se tiene que asegurar de que el ciudadano entiende correctamente la información y que sabrá utilizarla de manera adecuada. El hecho de delegarle responsabilidad implica dejar que se haga cargo de él mismo con la máxima autonomía y confiar en que será capaz de advertir una incidencia, si se produce, y transmitirla a los profesionales. Además, se ha demostrado que confiar en el enfermo tiene efectos positivos en su recuperación.

Ofrecer información a los pacientes, mejora el conocimiento, la adherencia al tratamiento, la autonomía en el control de su salud y los resultados de su salud.

87 ¿Cómo afecta a la vida diaria de los pacientes en la familia?

Los efectos **emocionales ante el diagnóstico de cáncer en** las personas que conviven con el paciente, pueden ser muy variados y cambiantes, dependiendo del carácter de las personas. Algunos sentimientos son:

- Enojo, miedo o preocupación.
- Tristeza y culpa o soledad.
- Esperanza para el futuro o todo lo contrario, una gran desesperanza.
- Impotencia ante la enfermedad.

Además del paciente, la familia también acusa cambios físicos y psíquicos, y sufre una serie de alteraciones psicológicas que pueden dar lugar a una crisis emocional ante la enfermedad y la adaptación a los cambios en la es-

estructura y funcionamiento familiar. Cada uno de los miembros de la familia puede reaccionar de forma diferente, mostrando rabia, cansancio, nerviosismo ante un futuro incierto o miedo de que sus vidas cambien.

Normalmente, ocultar las emociones que sienten los familiares de pacientes con cáncer aumenta el estrés ante la enfermedad, y no ayuda al paciente. Evitar hablar o esquivar el tema, impide el proceso de adaptación a la enfermedad. La sinceridad con respecto a esos sentimientos puede permitir enfrentar juntos los momentos difíciles. Al fin y al cabo, se trata de sentimientos naturales.

No obstante, tanto si el enfermo es tu pareja, tu madre, hermano, familiar o amigo, tú puedes hacer mucho para ayudarlo. Los pacientes de cáncer que perciben un apoyo importante por parte de su entorno encuentran menos dificultades para afrontar la enfermedad y sus tratamientos.

Es importante estar informado para ayudar a tomar decisiones, hacerle saber que estás ahí para lo que necesite, escuchar y acompañar, contribuir a afrontar la enfermedad con naturalidad, sin dramatismos innecesarios, y atendiendo a las necesidades de la paciente en cada etapa de la enfermedad.

Conocer qué podemos hacer para ayudar y para sentirnos mejor es de vital importancia para vivir esta situación del mejor modo posible.

Hoy en día, la carga emocional, tanto en pacientes como en familiares con cáncer, es un aspecto muy importante y tenido en cuenta los equipos médicos, quienes, en función de las situaciones pueden ayudar y poner en contacto con especialistas en el tema para ayudar en la forma de abordar el asunto o lidiar con las emociones.

La comunicación con los niños es fundamental en esta situación, puesto que son muy sensibles a los cambios de las rutinas familiares y notan rápidamente que algo está ocurriendo. Si sienten que se les está ocultando un problema, cabe la posibilidad de que se imaginen una situación errónea. Es muy importante hablar con el niño, que pregunte, que pueda expresar sus sentimientos y obtenga respuestas claras y coherentes, que pueda comprender. La edad de los hijos es importante a la hora de comunicarse con ellos. La cantidad de información y la manera de comunicarla depende del momento evolutivo en el que se encuentra el niño.

88 ¿Cómo afecta a la vida diaria de los pacientes?: vida social

La vida social habitual de cualquier paciente diagnosticado nos cambia por completo. Hablamos de un antes y de un después una vez diagnosticados. Nada continuará igual, será diferente.

En este cambio influyen muchos aspectos, que enfermedad nos diagnostica, en qué fase de la enfermedad nos encontramos, la forma de ser y de aceptarlo de los pacientes, de los familiares más cercanos, de los familiares más lejanos, de los amigos, de los conocidos, ..., y de la edad. Otro aspecto muy importante y por lo tanto influirá en la vida diaria de las personas que estamos afectadas de una u otra forma, es que este tipo de enfermedades, son, por lo general, enfermedades graves y en muchos casos cánceres de sangre, y socialmente en un principio lo vamos a asociar con la muerte.

Unos pacientes cuentan lo que les ocurre con total naturalidad, porque hablando abiertamente de lo que es, nos hace disminuir la idea de perder la vida y la pena o compasión de los amigos, porque los pacientes queremos que nos acompañen no que sientan pena por nosotros. En otras ocasiones, los pacientes lo mantienen más callado, solo se desahogan con un grupo reducido de personas en su vida social, lo sufren en solitario. Tan respetable es una reacción como otra.

Todos en el momento del diagnóstico lo vemos oscuro, tenemos muchos miedos, incertidumbres, sufrimientos, preocupaciones, pero tenemos que tener claro que lo principal es cuidarnos para recuperarnos y mejorar nuestra salud.

Tendemos a un aislamiento o retirada social temporal, por lo que necesitamos que nos comprendan y comprendernos a nosotros mismos. Tenemos que aprender a convivir con esta nueva situación e interiorizar que vamos a pasar por unas fases a las que nos tenemos que enfrentar, todo ello nos llevará un tiempo en el cual no vamos a «ser nosotros», es decir, la forma que nos comportamos no es igual que antes, podemos tener respuestas y reacciones distintas. Pese a todo esto, necesitamos sentirnos queridos, estar acompañados, palabras y gestos de apoyo, no queremos quedarnos

aislados, aunque en algunos casos parezca que sí. Necesitamos ayuda, comprensión y apoyo de todos los que nos rodean.

Nuestro estado físico o estado de ánimo no es el mismo, por la debilidad, cansancio, ansiedad, miedos, irritabilidad, cambio de imagen, disminución de la calidad de vida. Según nos encontremos en cada momento nuestros compromisos, reuniones con amigos, viajes, vacaciones, ..., se ven afectados y no podemos planificarlos como lo solíamos realizar en el «antes» del diagnóstico. Pensamos en el día a día sin hacer muchos planes a largo. Pero será por un tiempo determinado, según vamos superando las distintas fases de la enfermedad.

La sociedad, amigos y compañeros, no saben en ocasiones la mejor forma de dar palabras de aliento y acompañarnos, y es lógico, sus sentimientos también están afectados. Temen dañarnos, no saben siempre cómo actuar, si acercarse más, si alejarse, pero es algo que se manifiesta de distinta forma en cada persona, unos se alejan, otros para nuestra sorpresa se acercan más, y sienten inseguridad de si es lo mejor para nosotros. En la mayoría de las situaciones los amigos no nos preguntan directamente a los pacientes, les preguntan qué tal nos encontramos a nuestros familiares cercanos, pero lo cierto es que se preocupan por nosotros. Con las personas más cercanas en ocasiones tampoco hace falta hablar de cómo estamos, los gestos y la comunicación sobre cualquier otro tema con ellos nos lo pueden decir todo, y también decirlo todo de nosotros.

En muchos casos, llegará también la adaptación a la vida normal, es decir, una vez pasados los tratamientos y tener la esperada «remisión». Será una etapa diferente, pero persiste el miedo y la preocupación a si podrá volver a ser todo igual al «antes» del diagnóstico. Y por supuesto, de esto se puede salir y podemos volver a la absoluta normalidad.

89 ¿Cómo afecta a la vida diaria de los pacientes?: vida laboral y profesional

Un diagnóstico de estas enfermedades conlleva cambios en varios aspectos de nuestra vida. No nos afecta solo a nuestro estado de salud, nos afecta de una forma importante a la vida laboral, entre otros. Nuestra única

inquietud tendría que ser ponernos bien, y la realidad es que nuestra situación laboral nos puede hacer aumentar esta preocupación.

En la mayoría de los casos, el paciente tiene que interrumpir su actividad laboral por su estado de salud. Necesitamos un largo periodo de tiempo para que nos realicen pruebas, para recibir los tratamientos como quimioterapia y/o radioterapia, periodos de hospitalización, trasplante de médula ósea, ..., y todo lo necesario para iniciar la fase de la vuelta a la normalidad, fase para la cual también necesitamos adaptarnos a la nueva situación.

Tendremos que solicitar una baja laboral por incapacidad temporal, si es necesario, y puede estar ligado a una disminución de la capacidad económica del paciente o de la familia, ya que en muchos convenios colectivos en situación de baja no se percibe el 100% del salario. Además, según a la edad y del tiempo que llevemos trabajando, en el momento del diagnóstico o cuando necesitemos solicitar la baja, la normativa laboral exige el requisito de tener 180 días cotizados a la seguridad social para tener derecho a esta incapacidad temporal.

El periodo de incapacidad temporal, legalmente, puede durar hasta un año con una prórroga de seis meses. Al término de esta, la situación del trabajador puede ser:

- Reincorporarse al trabajo
- Pacientes que recibirán una incapacidad permanente
- Pacientes que no pueden realizar su trabajo habitual y deben cambiar de ocupación

La reincorporación al mercado laboral puede tener algunas dificultades, el miedo a la nueva situación: miedo a no poder desarrollar bien su trabajo, miedo al rechazo de compañeros o empresa, temor a perder el empleo, ... El paciente debe intentar afrontar esta situación con una actitud de confianza y tolerancia con él mismo, buscando la manera de cómo enfrentarnos a ello, y modificando mitos que nos podamos haber creado en la nueva situación.

Otros factores para tener en cuenta al terminar los tratamientos y estamos pendiente de la vuelta al trabajo son las secuelas tanto físicas como

emocionales. Los efectos secundarios o secuelas nos pueden llevar a tener unas limitaciones:

- **Limitaciones para trabajar.** Si tras la valoración por los equipos de valoración de los organismos públicos, podrían reconocernos el derecho a percibir una pensión de incapacidad permanente y esta puede ser de varios tipos.
 - El paciente puede seguir trabajando, pero no en su trabajo habitual. Pensión de incapacidad permanente parcial o total, no podemos trabajar en la profesión u oficio que realizábamos en el momento de la baja.
 - El paciente no puede realizar ningún trabajo. Pensión de incapacidad permanente absoluta o gran invalidez.
- **Limitaciones en la vida diaria.** Para estos casos gestionaremos la solicitud de reconocimiento del grado de discapacidad. Si nos reconocen la discapacidad de un 33% o superior, podemos acceder al empleo protegido. Es una opción en el mercado laboral para obtener empleo personas con discapacidad.

En el capítulo 7 **«Que otra información debo conocer»** de la presente guía se contestan a preguntas sobre estos temas.

90 ¿Debo realizar ejercicio físico?

El ejercicio terapéutico ha demostrado ser efectivo en el control y reducción del dolor en múltiples patologías. Los protocolos de ejercicio terapéutico, tiene efectos positivos en la disminución de complicaciones físicas y problemas que pueden acarrear las enfermedades crónicas, han demostrado una reducción del tiempo de las estancias hospitalarias y además produce una mejoría del desempeño físico y funcional de los pacientes.

Actualmente en salud pública, para población adulta, se recomienda que todas las personas adultas deben evitar la inactividad y el sedentarismo, por ello realizar algo de actividad física es mejor que no hacer nada y cualquier actividad física a mínima que sea produce beneficios sobre la salud.

91 ¿Qué ejercicios son los más recomendables?

En realidad, no existe un programa estándar de ejercicio terapéutico, ya que cada paciente con su enfermedad es totalmente distinto a otro, y las circunstancias que los rodean también pueden ser muy dispares, por lo tanto, la prescripción de actividad física debe adaptarse a las condiciones físicas de la persona y a la patología que padece. Aun así, existen unas recomendaciones generales para la población adulta en general:

- Se deben de realizar al menos 150 minutos de intensidad moderada o 75 minutos de intensidad vigorosa a la semana de ejercicio aeróbico. Si debido a la enfermedad la persona no puede realizar esos tiempos de actividad, debe procurar ser lo más activa posible de acuerdo a sus condiciones físicas y evitar el sedentarismo.
- Además, se deben de realizar actividades de fortalecimiento muscular adaptadas a cada paciente que impliquen varios grupos musculares. Se recomienda realizar 3 series de 8-12 repeticiones de cada ejercicio, al menos 2 días a la semana.
- Los ejercicios de movilidad y flexibilidad (estiramientos) están indicados de forma diaria para mantener los recorridos articulares y no perder rangos de movimiento.
- Es importante que el ejercicio físico se realice de forma regular, es decir, que se realice de manera progresiva, constante y sistemática. Así mismo, es necesario que exista una relación óptima entre los periodos de esfuerzo y los periodos de descanso.
- Realizar pequeños cambios en los hábitos de vida y mejorar de esta forma su estilo de vida dejando de ser sedentario y encontrando actividades divertidas y placenteras para que de esta forma sea más llevadera y atractiva la realización del ejercicio físico.
- Subir y bajar escaleras, caminar hacia el trabajo, hogar, ir a comprar (pequeñas cosas) caminando, pasear de forma diaria, realizar tareas en el hogar, etc., son pequeñas actividades que conseguirán que seamos personas más activas.

- Algunas consideraciones que tener en cuenta son también: beber líquidos, evitar el ejercicio durante las horas de más calor, protegerse del sol, vestir con ropa y calzado adecuado, no comenzar hasta 2 horas después de haber comido, etc.

92 ¿Qué papel juega el psicólogo ante el diagnóstico, tratamientos y recaídas de estas enfermedades, desde el punto de vista de los pacientes?

El diagnóstico de un cáncer (hematológico o tumoral) como el de otra enfermedad grave y/o crónica, es siempre un suceso que impacta negativamente en la persona que lo recibe, y en su entorno más cercano. No es sólo el paciente, sino también su familia, sus cuidadores, los que padecen ese impacto. Evidentemente cada persona es diferente, y puede reaccionar de forma diferente ante esta situación.

La forma en que recibimos el diagnóstico de un profesional médico es muy importante, y también un condicionante, que nos puede hacer reaccionar de forma diferente ante el mismo, y aún queda margen de mejora en la comunicación médico-paciente. Se está trabajando para aumentar la empatía de los médicos con los pacientes, introduciendo la importancia de la humanización en el Sistema Sanitario, pero no es una tarea fácil ni rápida. Mientras tanto, el psicólogo en muchas ocasiones deberá enmendar posibles situaciones que podrían evitarse.

Algunos pacientes pueden sufrir estrés de forma inmediata, mientras que otros no lo sufrirán. En algunos casos se puede llegar a un estado depresivo que puede precisar tratamiento farmacológico, pero en otros casos el paciente reaccionará de forma proactiva, y se enfrentará con el diagnóstico sin caer en una depresión. Y los cuidadores pueden estar en una situación muy similar.

Teniendo en cuenta todos estos posibles condicionantes y variables de persona a persona, poder disponer del apoyo de un psicólogo o psico-oncólogo es primordial en muchos casos. Permite establecer una relación de confianza en un espacio «neutral», donde el paciente puede expresar en

libertad sus preocupaciones, sus miedos, y sentirse escuchado por el profesional, que, sin ignorar su salud física, puede escucharle con atención y sugerirle cómo afrontar, priorizar o ignorarlos. No olvidemos que las visitas al psicólogo son individuales, para permitir esa privacidad.

Cuando estamos en la consulta de un hematólogo, su principal preocupación es la evolución de nuestra enfermedad, la respuesta al tratamiento, pero nuestros problemas diarios, efectos secundarios del tratamiento, estado de ánimos, pueden no ser de su interés o no tener tiempo para prestar atención suficiente. Sería fantástico si no hubiese ningún problema de tiempo o interés, y la atención fuese integral, pero la realidad a día de hoy es que no es así. En cualquier caso, si el paciente (o sus cuidadores) creen que el estado de ánimo no se recupera, es preciso que se manifieste claramente a su hematólogo para que le pueda derivar al psicólogo o al especialista que considere necesario.

El psicólogo va a tener el tiempo para escuchar una parte de lo que el hematólogo no ha podido, de respaldarnos y orientarnos, de hacer un seguimiento de nuestra evolución en el aspecto anímico y psicológico. Es un compañero de viaje con el que, si creamos esa relación de confianza, nos escuchará y nos hablará mientras lo necesitemos.

Este apoyo psicológico podrá ser útil (en aquellos pacientes y/o cuidadores que lo precisen) tanto a raíz del impacto del diagnóstico, como durante el tratamiento, en esos altos y bajos de ánimos que podemos tener, en los momentos de incertidumbre, de duda, que vamos a tener. El propio paciente, con la supervisión del psicólogo, podrá ser quién valore cuando no precisa de ese apoyo.

Dado que al fin y al cabo este acompañamiento por parte del psicólogo no deja de ser un aprendizaje para el paciente, es importante ser proactivo y manifestar cualquier duda, cualquier pregunta que surja.

Si un paciente que ya ha tenido el apoyo psicológico durante la fase post-diagnóstico o durante el tratamiento, en algún momento sufre una recaída, una intolerancia a un tratamiento o bien no responde a un tratamiento, el aprendizaje anterior puede ayudarle a afrontarlo, pero retomar el apoyo psicológico puede ser preciso y recomendable.

Debemos entre todos ser capaces de romper con el tabú de manifestar públicamente que recibimos apoyo psicológico, perder la vergüenza y también el miedo, y aun siendo reticentes a que ese apoyo nos pueda ayudar, dar un voto de confianza al profesional psicológico que nos atienda. Nuestro estado de ánimos es una parte importante de nuestra forma de afrontar una nueva enfermedad grave, de mantener la adherencia al tratamiento, de aceptar que quizás debemos cambiar alguna de nuestras rutinas cotidianas.

Debemos poner en valor el trabajo realizado por los psicólogos, aprender con ellos a gestionar el estrés con el que podemos convivir (y con el que nos sobrepasa) y en caso de no tener acceso en nuestros hospitales del Sistema Sanitario, reclamar el acceso a sus servicios. Si los pacientes queremos conseguir una calidad de vida lo mejor posible, teniendo enfermedades que pueden acompañarnos de por vida, debemos ser capaces de pedir lo que necesitamos (si los especialistas no nos lo han planteado antes).

93 ¿Existe relación entre el estrés psicológico y la salud?

El estrés psicológico se define como el mecanismo que se pone en marcha cuando una persona está viviendo un exceso de situaciones que superan sus recursos. En estos casos la persona experimenta una sobrecarga que influye en su bienestar tanto físico como emocional.

Por tanto el estrés depende tanto de las demandas externas, existiendo una relación directa (cuanto más excesivas nos parecen dichas demandas, más estrés generamos) como de los recursos internos, existiendo una relación inversa (si percibimos que nuestros recursos son insuficientes, el estrés es mayor). De esta realidad deducimos que no todas las personas respondemos de la misma forma ante los mismos hechos, y ni siquiera una misma persona responde de la misma forma ante el mismo hecho a lo largo de su vida. Por eso en el estrés decimos que hay mucha variabilidad interpersonal e intrapersonal.

El estrés no siempre es malo; existe el estrés positivo, el que nos estimula, el que nos prepara para la acción.

El estrés que se genera ante una información de este tipo (el diagnóstico de una enfermedad, tanto propia como de un familiar) suele ser negativo, limitante e incapacitante, siendo la angustia la emoción que predomina. Existe evidencia científica que revela que la angustia extrema se relaciona con una peor evolución de la enfermedad.

Por tanto, ¿qué podemos hacer para que la enfermedad evolucione de la forma más positiva posible? Existen diversos recursos para controlar el estrés negativo, distintas estrategias para manejar el estrés:

- Técnicas de relajación: realizar este tipo de técnicas influye a nivel de pensamiento, de emoción y de conducta (en los tres niveles a la vez), lo que disminuye los efectos perniciosos del estrés limitante, favoreciendo el bienestar. Técnicas como el control de la respiración, la visualización o las técnicas de relajación más conocidas (relajación progresiva, entrenamiento autógeno, etc.), son muy adecuadas para poner en práctica tanto individual como colectivamente.
- Apoyo social: El apoyo social puede ayudar a aprender a gestionar el estrés psicológico. Grupos de ayuda mutua, grupos socio terapéuticos dirigidos por un profesional, o cualquier otro grupo que reúna pacientes que vivan o hayan vivido la misma situación, ayuda a expresar sentimientos, a sentirse comprendidos y a experimentar la sensación de «hablar el mismo idioma».
- Ejercicio físico: Realizar ejercicio físico a un nivel adecuado ayuda a liberar tensiones y a generar un estado de bienestar.

Es importante tener en cuenta el estrés que aparece cuando ya se ha superado la enfermedad. Ese nivel de ansiedad que persiste en una situación de salud posterior a la enfermedad también debe ser tenido en cuenta para prevenirlo o minimizarlo en caso de existir.

94 Importancia de la ayuda psicológica frente al duelo

En la vida se nos presentan muchos momentos difíciles de superar y el duelo es uno de ellos.

Pero ¿qué es exactamente el duelo? La RAE¹ lo define como dolor, lástima, aflicción o sentimiento. Podemos decir que el duelo es una reacción que surge como consecuencia a la pérdida de algo. Cuanto mayor sea el apego que teníamos a aquello que hemos perdido, mayor será el dolor que sintamos por su pérdida. La pérdida de la salud o la pérdida de un ser querido son dos situaciones que provocan una reacción de duelo.

¿Qué es normal en un proceso de duelo? Existen tantos procesos de duelo como casos de pérdida, y variará en función de las circunstancias y causas de dicha pérdida, de las características personales del doliente (edad, fortaleza emocional, etc.), del afecto que se sentía hacia la persona fallecida, de la relación existente entre fallecido y doliente, de los apoyos existentes, de la coexistencia de otros problemas, etc., pero en general podemos afirmar que en una situación de duelo es normal que el mundo se vuelva caótico ya que se modifican totalmente las circunstancias vitales del doliente. Así, es normal que el doliente sienta que la realidad se ha hecho añicos, que el sentido de la vida se ha perdido y que el corazón se ha roto. Es importante que exprese todos estos sentimientos, le servirá para liberarse emocionalmente y para constatar que son sentimientos compartidos.

Igualmente es normal que se presenten reacciones de rabia, de tristeza, de miedo, de negación,... Pueden presentarse incluso simultáneamente, algunas perdurarán más en el tiempo que otras, pero en cualquier caso son reacciones normales y comunes a todos los dolientes. Es importante legitimarlas y permitir su expresión, no reprimirlas.

¿Qué hacer en un proceso de duelo? El consejo más valioso que se puede dar a un doliente es que sienta. Que se permita sentir. Todos los sentimientos son legítimos y todos son adaptativos. Teniendo presente este consejo es recomendable compartir estos sentimientos con otros, comunicarnos.

1 Real Academia Española

En ocasiones el doliente evita expresar estos sentimientos delante de otros para no molestarles, para no preocuparles. Sin embargo, esta relación con los demás es altamente beneficiosa, ayuda a elaborar el proceso de duelo y permite construir una base sólida sobre la que reforzar las emociones.

Una de las expresiones emocionales más reprimida es el lloro. La persona intenta no llorar delante de los demás, pero al igual que el resto de las emociones, la tristeza, la pena, la rabia, la angustia, etc., deben liberarse y una buena vía de expresión es el llanto.

Durante el proceso de duelo es aconsejable seguir un control médico periódico para prevenir, tratar o controlar ciertas enfermedades que puedan aparecer o empeorar. Esta circunstancia es especialmente importante en el caso de personas con enfermedades graves previas a la pérdida.

El proceso de duelo absorbe una enorme cantidad de energía, por lo tanto, es importante tener presente dos cosas: 1) el nivel de tolerancia disminuye y cualquier cosa que quite energía repercute negativamente en la enfermedad; y 2) cualquier cosa que ayude a aumentar la energía será beneficiosa. Así pues, es importante cuidar la alimentación y el sueño. Es importante cuidarse.

El duelo no se resuelve con la razón ni con la inteligencia, sino con el corazón. Lo importante es sentir y expresar el dolor.

95 ¿Quién me puede ayudar? **Asociaciones de pacientes**

A cualquier paciente al que nos han dado un diagnóstico con una enfermedad rara, nos surgen cientos de preguntas que nos gustaría compartir con alguien y entender verdaderamente nuestra enfermedad. Nuestros médicos nos ayudan en la parte del diagnóstico y ellos siempre serán los que nos den las mejores pautas a seguir.

No debemos dudar en acudir a los psico-oncólogos en caso de que necesitemos un apoyo para afrontar el diagnóstico, ellos están preparados para ayudarnos en ese trance, y su ayuda puede ser mucho más valiosa de lo que imaginamos.

Pero necesitamos compartir nuestras experiencias. Encontrar a personas que se están enfrentando al mismo proceso, o que ya han pasado por él, para sentirnos más acompañados y comprendidos. A veces es más fácil contarle a alguien tu experiencia de paciente a paciente, de familiar a familiar, que incluso a nuestro entorno. Sentimos que ellos al estar en nuestra misma situación van a entendernos de verdad, y podemos hablar abiertamente.

Es aquí donde las asociaciones de pacientes juegan un papel fundamental. Nos ayudan a ponernos en contacto con otros pacientes y familiares que están pasando por el mismo proceso vital. La experiencia de las asociaciones nos facilita el camino que hemos empezado a andar. Pueden ayudarnos a resolver dudas que nos surgirán en otras facetas diferentes a la de la salud.

El asociacionismo nos empodera a los pacientes y nos hace fuertes. Nos permite luchar por nuestros derechos individuales, con la fuerza de un colectivo que nos entiende y nos ayuda. Las asociaciones de pacientes nos permiten visibilizar nuestros problemas al resto de la sociedad para conseguir un apoyo mayor. Ejerce muchas veces de puente con nuestros médicos, para ayudarnos comprender mejor nuestras patologías, por medio de coloquios, jornadas, eventos, publicaciones etc.

¿QUÉ OTRA
INFORMACIÓN
DEBO CONOCER?

¿QUÉ OTRA INFORMACIÓN DEBO CONOCER?

96 Todos tenemos asignado un trabajador social ¿Dónde podemos informarnos?

Toda guía hemos puesto de manifiesto que el diagnóstico de una enfermedad hematológica rara influye en múltiples aspectos de nuestra vida. Pero el paciente o su familia no solo necesita que le traten su problema de salud, nos surgen problemas sociales y es ahí donde el profesional de trabajo social nos puede ayudar.

El trabajador social nos ofrece información, orientación y asesoramiento de los derechos sociales de las personas, de las prestaciones y recursos existentes, facilitándonos el acceso a los mismos e indicando el procedimiento que debemos seguir.

Tenemos un trabajador social en el ayuntamiento de nuestra localidad, en nuestro centro de salud, en el hospital, así como en los centros base de servicios sociales.

En las asociaciones de pacientes os pueden facilitar la formación concreta de donde podéis acudir para recibir este servicio.

97 ¿Qué es la discapacidad?

Según la definición del diccionario de la RAE², discapacidad es: la condición de discapacitado. Y la definición de discapacitado es: dicho de una persona que padece una disminución física, sensorial o psíquica que la incapacita total o parcialmente para el trabajo o para otras tareas ordinarias de la vida.

2 Real Academia Española

Hablamos del **reconocimiento del grado de discapacidad**, que tiene como finalidad garantizar el acceso del paciente a los beneficios y recursos que los organismos públicos proporcionan a las personas con discapacidad.

Para este reconocimiento nos valoran las limitaciones que podamos tener en las actividades desde el ámbito de la salud y los factores sociales que nos pueden afectar en nuestra integración social. La resolución la emite el organismo de servicios sociales competente de la comunidad autónoma donde residamos.

Es necesario obtener en esta valoración un **mínimo del 33%** para beneficiarse de las ayudas y prestaciones. Algunas de estas ayudas y prestaciones, son las siguientes: beneficios o exenciones fiscales, tarjeta de aparcamiento, prestaciones no contributivas, protección familiar por hijo a cargo, adaptación al acceso a vivienda, adaptación a pruebas selectivas, adaptación de puesto de trabajo, atención en centro especializado, ayudas técnicas. No todas las personas con discapacidad tenemos derecho a estas ayudas y prestaciones, depende del grado de discapacidad, de la edad y de diversos factores sociales y económicos.

¿Cómo solicitamos el reconocimiento de grado de discapacidad?

Presentaremos, en cualquier momento del año, en el centro de servicios sociales de nuestra comunidad autónoma:

- Formulario de solicitud
- Fotocopia del DNI del solicitante y representante legal, en su caso
- Fotocopia de todos los informes médicos, psicológicos y sociales que posea, que estén actualizados y que avalen el diagnóstico
- Cualquier otra que nos soliciten

El equipo de valoración para determinar el grado de discapacidad aplica un baremo de contenido clínico para determinar la discapacidad y un baremo de contenido social.

100 preguntas que debes conocer sobre...

El reconocimiento del grado de discapacidad tiene efectos a partir de la fecha de presentación de la solicitud.

En el caso de solicitar el reconocimiento de grado de discapacidad en la Comunidad Autónoma de Aragón, os recomendamos el siguiente enlace:

<http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/OOAA/IASS/Inicio/AreasActividad/Discapacidad>

98 ¿Qué es la dependencia?

Una persona en situación de dependencia es aquella que tiene una falta o pérdida de autonomía física, mental, intelectual o sensorial por razones derivadas de la edad, la enfermedad o la discapacidad y precisa la atención de otra u otras personas o ayudas importantes para la realización de las actividades básicas de la vida diaria.

Podemos solicitar en los organismos de servicios sociales de nuestra comunidad autónoma la **valoración de dependencia**.

El **Sistema de Atención a las personas en situación de Dependencia**, establece un baremo común para todas las Comunidades Autónomas. Este baremo es un instrumento de medición de los apoyos que las personas necesitan para la realización de las actividades básicas de la vida diaria. El baremo diferencia la edad de las personas y la necesidad de mayor o menor supervisión para la realización de las actividades básicas de la vida diaria (comer y beber, regulación de micción/defecación, lavarse y secarse, otros cuidados corporales, vestirse, mantenimiento de la salud, transferencias corporales: sentarse, tumbarse, ponerse de pie..., desplazarse dentro del hogar, desplazarse fuera del hogar, realizar tareas domésticas).

¿Cómo se solicita el reconocimiento de la situación de dependencia?

Presentaremos, en cualquier momento del año, en el centro de servicios sociales de nuestra comunidad autónoma:

- Formulario de solicitud

- Fotocopia del DNI del solicitante (que es la persona en situación de dependencia)
- Fotocopia del DNI del representante legal o guardador de hecho de la persona en situación de dependencia si ésta no puede actuar por sí misma.
- Documento que acredite que se es tutor legal de una persona incapacitada o impreso de declaración de guardador de hecho relleno.
- En el caso en el que el solicitante sea menor de edad: fotocopia Libro Familia (en este caso no deberá presentar ninguno de los dos anteriores).
- Certificado de Empadronamiento del solicitante (de acuerdo con los requerimientos que le concretarán cuando solicite información).
- Informe condiciones salud (de acuerdo con el modelo que le facilitarán y firmado por un médico del Sistema Público de Salud).

Con la presentación de la solicitud se inicia el procedimiento, se realiza la valoración por un técnico evaluador y finalmente el organismo de servicios sociales competente emite Resolución que reconoce el grado de dependencia del solicitante.

Existen tres **Grados de dependencia** en función de cada situación:

Grado I. Dependencia moderada: la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, una vez al día.

Grado II. Dependencia severa: la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, dos o tres veces al día, sin apoyo permanente del cuidador.

Grado III. Gran dependencia: la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, varias veces al día, o pérdida total de autonomía física, mental, intelectual o sensorial. Necesita apoyo indispensable y continuo de otra persona.

100 preguntas que debes conocer sobre...

El Sistema de Atención a las personas en situación de Dependencia establece un Catálogo de los posibles servicios y prestaciones económicas:

Servicios:

- Prevención y promoción de la autonomía personal.
- Tele-asistencia.
- Servicio de ayuda a domicilio.
- Centro de día y de noche.
- Atención residencial.

Prestaciones económicas:

- Vinculada a un servicio.
- Para cuidados en el entorno familiar.
- De asistencia personal.

99

¿Qué es la incapacidad laboral? Tipos

La información de las prestaciones y/o recursos de este tipo, nos la pueden facilitar en distintos lugares: Centros de Atención e Información de la Seguridad Social y en las asociaciones de pacientes.

En relación con las limitaciones laborales, hablamos de **pensiones de incapacidad permanente**. Una incapacidad permanente es una situación a la que llega un trabajador que después de haber estado sometido a un tratamiento médico **presenta deficiencias anatómicas y funcionales aparentemente con carácter definitivo** que le disminuyen o anulan su capacidad para trabajar.

Estas pensiones son prestaciones económicas contributivas, por lo que hay que cumplir con un periodo mínimo de cotización a la Seguridad Social.

¿Cómo solicitamos prestación económica de pensión de incapacidad permanente?

El procedimiento se inicia:

- De oficio:
 - Por la entidad gestora (trabajador que procede de incapacidad temporal y se da alta médica por agotamiento de plazo o por encontrarse en situación de incapacidad permanente)
 - A petición de la Inspección de Trabajo
 - Por petición del Servicio público de salud, aportando alta médica, historial clínico y autorización del interesado
- Por solicitud de entidades colaboradoras, aportando alta médica, historial clínico y expediente
- A petición del interesado

El equipo de valoración de incapacidades (EVI) formulará el dictamen-propuesta. El Director Provincial del Instituto de la Seguridad Social de la localidad donde reside el solicitante dictará resolución.

Existen cuatro grados de incapacidad, no todos ellos impiden la posibilidad de trabajar o ejercer la profesión.

- **Parcial**, para la profesión habitual:

Ocasiona al trabajador una disminución no inferior al 33% en el rendimiento para dicha profesión.

Cuantía: indemnización a tanto alzado (24 mensualidades de la base reguladora que sirvió para el cálculo de la incapacidad temporal)

- **Total**, para la profesión habitual:

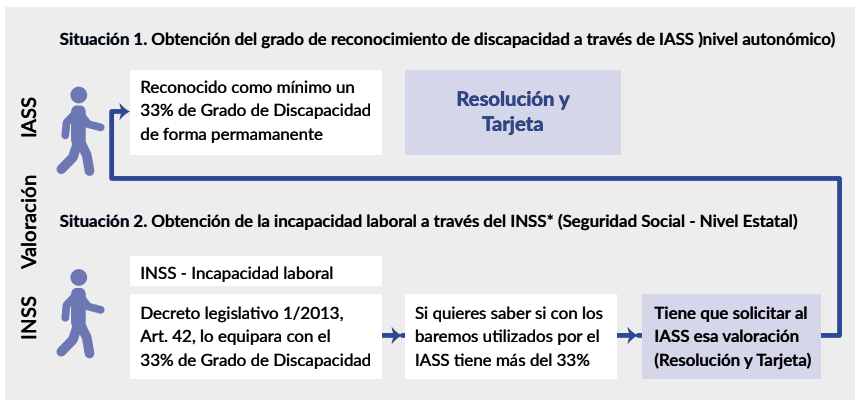
Inhabilita al trabajador para su profesión habitual, pero puede dedicarse a otra distinta.

Cuantía: 55% de la base reguladora. Se incrementará un 20% a partir de los 55 años cuando por diversas circunstancias se presuma la dificultad de obtener empleo en actividad distinta a la habitual.

- **Absoluta** para todo trabajo:
Inhabilita al trabajador para toda profesión u oficio.
Cuantía: 100% de la base reguladora.
- **Gran invalidez:**
Cuando el trabajador incapacitado permanente necesita la asistencia de otra persona para los actos más esenciales de la vida.
Cuantía: se obtiene aplicando a la base reguladora el porcentaje correspondiente a la incapacidad permanente total o absoluta, incrementada con un complemento.

La pensión puede extinguirse por revisión de la incapacidad declarada, por reconocimiento de la pensión de jubilación cuando se opte por la misma y por fallecimiento del pensionista.

Figura 15. Proceso de obtención de incapacidad



Fuente: <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/OOAA/IASS/Inicio/AreasActividad/Discapacidad>

100 ¿Dónde me informan de puestos de trabajo para personas con discapacidad?

Aquellos pacientes que no tengan derecho a la pensión de invalidez permanente, pero les hayan reconocido una discapacidad igual o superior al 33%, pueden acceder a puestos de trabajo de **«empleo protegido»** y es interesante conocer que dentro del **«empleo ordinario»** existen medidas para el acceso al empleo público, medidas de fomento al empleo para la contratación laboral en empresas normalizadas y medidas para trabajadores autónomos con discapacidad.

Para información de estos tipos de empleo podemos dirigirnos al Instituto Nacional de Empleo de nuestra comunidad autónoma, a Entidades con departamentos de empleo para personas con discapacidad y a las asociaciones de pacientes.

- **Empleo protegido.** Dentro de este empleo se encuentran los Centros Especiales de Empleo, que son, mayoritariamente, sociedades mercantiles que realizan una actividad económica de mercado. Para que estas empresas tengan la calificación de centro especial de empleo, tienen que cumplir, como requisito principal, que al menos el 70% de sus trabajadores sean personas con discapacidad.
- **Empleo ordinario.**
 - Acceso al empleo público – reserva mínima de un 7% en las ofertas de empleo público.
 - Medidas de fomento de empleo para contratación laboral – reserva de un 2% de puestos de trabajo para personas con discapacidad en empresas de 50 o más trabajadores. Otras medidas son subvenciones que conceden a las empresas por la contratación de personas de este colectivo.
- **Trabajadores autónomos con discapacidad**
 - Podrían optar al pago único del desempleo para financiar inversiones para el desarrollo de su actividad económica.
 - Tienen derecho a una serie de bonificaciones en la seguridad social, subvenciones, incentivos y asistencia técnica para la puesta en marcha del proyecto de autoempleo.

AGRADECIMIENTOS

Desde la Asociación de Pacientes de Enfermedades Hematológicas Raras de Aragón, ASPHER Aragón, agradecemos a la Fundación para el estudio de la Hematología y Hemoterapia de Aragón, F.E.H.H.A., y especialmente a su presidenta, la Dra. Pilar Giraldo Castellano, por haber colaborado para hacer realidad nuestro deseo de publicar una guía para pacientes con los interrogantes que nos surgen en el día a día y que con estas respuestas nos ayudaran a convivir con estas enfermedades y conseguir mejorar nuestra calidad de vida.

A todos los autores que desinteresadamente han dedicado su tiempo y sus conocimientos en la elaboración de esta guía.

A todos los voluntarios, por su interés, por su dedicación y trabajo diario, porque sin ellos no hubiera sido posible.

Muchas gracias por vuestra colaboración

ASPHER Aragón

AUTORES

DR. MARCIO ANDRADE CAMPOS

Hematólogo. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales (FEETEG)

DRA. ESTHER FRANCO GARCÍA

Hematóloga. Hospital Nuestra Sra. de Gracia de Zaragoza

DR. JOSÉ ANTONIO GARCÍA ERCE

Hematólogo. Director Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

DÑA. CAROLINA GASCA ROLÍN

Psicóloga

DRA. PILAR GIRALDO CASTELLANO

Hematóloga. Unidad de Investigación Traslacional ISS Aragón

DRA. PAZ LATRE MARTÍNEZ

Médico de Atención Primaria

DÑA. PILAR LÓPEZ ROYO

Fisioterapeuta. Universidad San Jorge de Zaragoza

DRA. BLANCA MEDRANO ENGAY

Farmacéutica. Fundación para el Estudio de la Hematología y Hemoterapia en Aragón (FEHHA)

DRA. M.ª ÁNGELES MONTAÑÉS GRACIA

Hematóloga. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

DRA. ILDA MURILLO FLÓREZ

Hematóloga. Hospital San Jorge de Huesca

DR. FERNANDO PUENTE MANGIRÓN

Hematólogo. Banco de Sangre y Tejidos de Aragón

Experiencias y testimonios de pacientes de la asociación ASPHER ARAGÓN

NUESTRA ASOCIACIÓN



**Asociación de Pacientes de
Enfermedades Hematológicas Raras
de Aragón**

La Asociación de Pacientes de Enfermedades Hematológicas Raras de Aragón (ASPHER Aragón), es una asociación sin ánimo de lucro fundada el día 19 de diciembre de 2013, por un numeroso grupo de pacientes, familiares y amigos de afectados por estas patologías.

Figura inscrita en el Registro General de Asociaciones de la Comunidad Autónoma de Aragón, con el número 01-Z-3945-2014.

Según los Estatutos de la asociación, los fines de esta son:

- a. Fomentar, desarrollar y promover sin ánimo de lucro, la mejora de la calidad de vida y el bienestar de los pacientes y de las personas afectadas por enfermedades hematológicas raras, incluyendo en las mismas las enfermedades oncohematológicas y trasplantes de médula.
- b. Proporcionar a los afectados la mejor y más actual información disponible sobre estas enfermedades, tanto en lo relativo a la prevención como a su tratamiento y control.
- c. Arbitrar los mecanismos necesarios para lograr recursos con el fin de prestar los servicios psicológicos y sociales necesarios a los pacientes y familiares y los de cualquier otra índole encaminada a la mejora de la calidad de vida tanto de pacientes como de familiares.
- d. Cooperar en la divulgación de los estudios desarrollados por especialistas y profesionales de la salud e investigadores en general y en especial con los radicados en la Comunidad Autónoma de Aragón, al objeto de lograr un mayor conocimiento de las enfermedades hematológicas raras, enfermedades oncohematológicas y trasplantes de médula, así como promover la edición y publicación de revistas, folletos, documentos y artículos relacionados con dichas enfermedades.

- e. Promover y cooperar en la organización de reuniones, conferencias, coloquios, congresos y demás eventos relacionados con enfermedades hematológicas raras, enfermedades oncohematológicas y trasplante de médula, así como apoyar y cooperar en campañas de educación sanitaria dirigidas a afectados por estas patologías, profesionales de la medicina, y a la población en general, cooperando y desarrollando actividades encaminadas a dar información sobre las enfermedades hematológicas raras y de trasplante de médula.
- f. Favorecer y estrechar las relaciones de información y comunicación con las Autoridades Sanitarias, en especial con las de la Comunidad Autónoma de Aragón, Sociedades científico-médicas, investigadores, sociedades y colegios profesionales, industria farmacéutica, profesionales sanitarios y profesionales sociales, así como cualquier otro organismo relacionado con el bienestar de los pacientes. Todas ellas encaminadas a estar informados de los avances en estas patologías, en lo relativo a la prevención y a su tratamiento y control.
- g. Apoyo integral a las necesidades de los enfermos y familiares, así como informar sobre los servicios, recursos y prestaciones sociales de Organismos públicos a nivel nacional y nivel autonómico.

Para el cumplimiento de nuestros fines, trabajamos día a día para poder poner en marcha servicios y actividades que ofrezcan a los asociados todo el apoyo integral e información que necesitan.

En ASPHER Aragón, asociación formada por los propios pacientes, familiares y amigos, conocemos las dificultades y problemas que nos ocasiona un «diagnóstico» o «recaída» de estas enfermedades, sus tratamientos y trasplantes de médula.

Los servicios de ASPHER Aragón van encaminados a conseguir el cumplimiento de nuestro principal fin:

«Artículo 3.a. Fomentar, desarrollar y promover sin ánimo de lucro, la mejora en la calidad de vida y el bienestar de los pacientes y de las personas afectadas por enfermedades hematológicas raras, incluyendo en las mismas las enfermedades oncohematológicas y trasplantes de médula»

Servicios ASPHER



Servicios que prestamos

- Atención y apoyo a los pacientes y familiares. Acogida de nuevos asociados.
- Grupo de Apoyo mutuo, con voluntarios testimoniales.
- Información/Orientación de estas enfermedades, diagnósticos y sus tratamientos.
- Información/Orientación de recursos sociales: minusvalías, pensiones, dependencia, voluntades anticipadas, bolsa de empleo, novedades.

Estos servicios se llevan a cabo por pacientes o familiares, desarrollándola de forma voluntaria y no retribuida. Podemos mostrar que frente a las enfermedades poco frecuentes no se está solo, sino que los propios pacientes y familiares, con su experiencia personal y/o profesional, pueden actuar como soporte para enfrentarse a ellas.

Todo ello se consigue trabajando en estrecha colaboración con profesionales que prestan su apoyo de forma desinteresada y a convenios de colaboración con organizaciones de reconocidos prestigio y expertos en estas materias.

100 preguntas que debes conocer sobre...

La propia evolución de la asociación nos llevará a contar con un equipo de profesionales (psicólogo, trabajador social, ...), necesario para poder atender las necesidades de nuestro colectivo.

Asóciate!

Si padeces alguna de estas enfermedades u otra hematológica rara:

- Leucemia
- Linfoma
- Mieloma múltiple
- Síndrome mielodisplásico
- Otras...
- Mielofibrosis
- Mastocitosis
- Inmunodeficiencias
- Gaucher

En ASPHER Aragón, queremos ayudarte

 **651 008 632**
976 364 278

 **aspheraragon@gmail.com**

 **www.aspher.es**



**Asociación de Pacientes de
Enfermedades Hematológicas Raras
de Aragón**

Puedes descargar la guía en formato digital desde
www.aspher.es/congresopacientes





**Asociación de Pacientes de
Enfermedades Hematológicas
Raras de Aragón**



Con la colaboración de:



FEHHA

Fundación para el Estudio de la
Hematología y Hemoterapia en Aragón