

# COMPLICACIONES EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Miguel Mendoza Pérez

R4 MIN



# ÍNDICE

- 1. Definición paciente hematológico. Pronóstico.
- 2. Efectos secundarios habituales del tratamiento oncohematológico
- 3. Valoración del estado inmunológico. Complicaciones infecciosas
- 4. Citopenias en el paciente hematológico. Indicaciones AMO y BMO.
  - Pancitopenia: anemia aplásica, hiperesplenismo.
  - Trombocitopenia
    - Púrpura trombocitopénica inmunomediada
  - Anemia
    - Anemias hipoproliferativas: aplasia medular.
  - Anemia regenerativa: hemolítica
    - Inmunohemolítica: anticuerpo caliente, anticuerpo frío.
- 5. Complicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas
- 6. Otros fenómenos: Linfocitosis hemofagocítica (síndrome hemofagocítico), CID, Síndrome de lisis tumoral



# 1. DEFINICIÓN DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO. PRONÓSTICO

- Paciente con proceso oncohematológico activo, tanto crónico como activo, que modifique con respecto a la población general.
- El primer paso, debemos valorar el pronóstico de la enfermedad actual...

LMA: <https://cancer.sanger.ac.uk/aml-multistage>

1. Riesgo bajo: no intermedio ni alto.
2. Riesgo intermedio: riesgo molecular o citogenético no valorado como favorable ni adverso (NPM1, FLT3-ITD alto).
3. Riesgo alto: mutaciones de alto riesgo o fallo en conseguir remisión completas tras 2 ciclos de inducción.



# PRONÓSTICO: LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

1. Sokal: supervivencia (era quimioterapia)
2. EURO: supervivencia (era INF alfa)
3. EUTOS: respuesta citogenética (era inhibidores de la tirosin quinasa)
4. ELTS: mortalidad por LMC (era inhibidores de la tirosin quinasa)

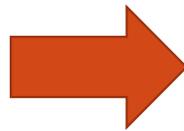


Table 3 Calculation of the relative risk of a patient with CML using clinical and haematological data obtained before any treatment [8.]

	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS
Age (years)	0.116 (age - 43.4)	0.666 when age > 50	N/A	$0.0025 \times (\text{age}/10)^3$
Spleen size <sup>a</sup> (cm)	$0.345 \times (\text{spleen} - 7.51)$	$0.042 \times \text{spleen}$	$4 \times \text{spleen}$	$0.0615 \times \text{spleen}$
Platelet count ( $\times 10^9/L$ )	$0.188 \times [(\text{platelets}/700)^2 - 0.563]$	1.0956 when platelets $\geq 1500$	N/A	$0.4104 \times (\text{platelets}/1000)^{-0.5}$
Blood blast cells (%)	$0.887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	$0.0584 \times \text{blast cells}$	N/A	$0.1052 \times \text{blast cells}$
Blood basophils (%)	N/A	0.20399 when basophils > 3%	$7 \times \text{basophils}$	
Blood eosinophils (%)	N/A	$0.0413 \times \text{eosinophils}$	N/A	
Relative risk	Exponential of the total	Total $\times 1000$	Total	Total
Low	< 0.8	$\leq 780$	$\geq 87$	$\leq 1.5680$
Intermediate	0.8–1.2	781–1480	N/A	1.5680–2.2185
High	$\geq 1.2$	$\geq 1480$	$\geq 87$	$\geq 2.2185$

Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† A. Hochhaus  
 •S. Saussele G. Rosti <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>



# PRONÓSTICO: SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Sistema Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)							
Variable	Puntos a sumar						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy buena		Buena		Intermedia	Pobre	Muy pobre
Blastos en médula ósea	Menos de un 2%		3 ó 4 %		Entre 5 y 10%	Más de un 10%	
Nivel de hemoglobina (en gramos por decilitro)	Más de 10		Menos de 10 y más de 8	Menos de 8			
Cantidad de plaquetas por microlitro de sangre	Más de 100.000	Entre 50.000 y 100.000	Menos de 50.000				
Cantidad de neutrófilos por microlitro de sangre	Más de 800	Menos de 800					

Grupos pronósticos del Sistema Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)			
Grupo	Puntos totales	Mediana de supervivencia en años (sin recibir tratamiento)	Mediana de años hasta que 1 de cada 4 pacientes en este grupo desarrollen una leucemia aguda (sin recibir tratamiento)
- Riesgo muy bajo	Menos de 1.5	8.8	No se ha alcanzado
- Riesgo bajo	Más de 1.5 y menos de 3	5.5	10.8
- Riesgo intermedio	Más de 3 y menos de 4.5	3	3.2
- Riesgo alto	Más de 4.5 y menos de 6	1.6	1.4
- Riesgo muy alto	Más de 6	0.8	0.7

Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Manual de Medicina, 20e. McGraw Hill; 2020. Accessed mayo 01, 2022. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2943&sectionid=247706856>



# PRONÓSTICO: NEOPLASIAS LINFOIDES

## CUADRO 67-1 Esquema clínico de neoplasias linfoides

### Leucemias/linfomas linfoides crónicos

- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (99% de linfocitos B, 1% de linfocitos T)
- Leucemia prolinfocítica (90% de linfocitos B, 10% de linfocitos T)
- Leucemia de linfocitos granulares grandes (80% de linfocitos citolíticos naturales, 20% de linfocitos T)
- Leucemia de células pilosas (99-100% de linfocitos B)

### Linfoma indolente

- Linfoma folicular de células centrales, grados I y II (100% de linfocitos B)
- Linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström (100% de linfocitos B)
- Linfoma de zona marginal (100% de linfocitos B)
  - Extraganglionar (linfoma MALT)
    - Ganglionar (linfoma monocitoide de linfocitos B)
  - Linfoma de zona marginal esplénica
- Linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide) (100% de linfocitos T)

### Linfoma agresivo

- Linfoma difuso de células grandes (85% de linfocitos B, 15% de linfocitos T) incluye el linfoma inmunoblástico
- Linfoma folicular de células centrales, grado III (100% de linfocitos B)
- Linfoma de células de manto (100% de linfocitos B)
- Linfoma primario mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes (100% de linfocitos B)
- Linfoma de tipo Burkitt (100% de linfocitos B)
- Linfoma periférico de linfocitos T (100% de linfocitos T)
- Linfoma angioinmunoblástico (100% de linfocitos T)
- Linfoma angiocéntrico (80% de linfocitos T, 20% de linfocitos citolíticos naturales)
- Linfoma intestinal de linfocitos T (100% de linfocitos T)
- Linfoma anaplásico de células grandes (70% de linfocitos T, 30% de células nulas)

### Leucemias/linfomas linfoides agudos

- Leucemia/linfoma de precursores linfoblásticos (80% de linfocitos T, 20% de linfocitos B)
- Leucemia/linfoma de Burkitt (100% de linfocitos B)
- Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (100% de linfocitos T)

### Trastornos de células plasmáticas (100% de linfocitos B)

- Gammopatía monoclonal de significado incierto
- Plasmocitoma solitario
- Plasmocitoma extramedular
- Mieloma múltiple
- Leucemia de células plasmáticas

### Linfoma de Hodgkin (célula de origen principalmente linfocitos B)

- Predominio linfocítico
- Esclerosis nodular
- Celularidad mixta
- Depleción linfocitaria

MALT (*mucosa-associated lymphatic tissue*): tejido linfático asociado a la mucosa.



# PRONÓSTICO: LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

CUADRO 67-2 Estadificación de la CLL de linfocitos B y relación con la supervivencia		
ESTADIOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SOBREVIVENCIA MEDIA, AÑOS
<b>RAI</b>		
0	Linfocitosis	12
I	Linfocitosis + adenopatía	9
II	Linfocitosis + esplenomegalia	7
III	Anemia	1-2
IV	Trombocitopenia	1-2
<b>BINET</b>		
A	Sin anemia/trombocitopenia, <3 sitios involucrados	>10
B	Sin anemia/trombocitopenia, >3 sitios involucrados	5
C	Anemia y/o trombocitopenia	2

Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Manual de Medicina, 20e. McGraw Hill; 2020. Accessed mayo 01, 2022. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2943&sectionid=247706856>



# PRONÓSTICO: LINFOMA INDOLENTE (FOLICULAR)

## CUADRO 67-3 Índice de Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular 2 (FLIPI-2)

Cinco factores de riesgo clínico:

Edad >60 años

Suero microglobulina  $\beta_2$  incrementada

Hemoglobina <12 g/dL

Afectación de la médula ósea

Diámetro mayor del ganglio más grande >6 cm

0 factor = bajo riesgo:	5 años de supervivencia libre de progresión 76-80%
1-2 factores = riesgo intermedio:	5 años de supervivencia libre de progresión 49-51%
3-5 factores = alto riesgo:	5 años de supervivencia libre de progresión 20-37%



# PRONÓSTICO: LINFOMA AGRESIVO NO HODKIN

## CUADRO 67-4 Índice de Pronóstico Internacional para NHL

Cinco factores de riesgo clínico:

- Edad  $\geq 60$  años
- Niveles séricos de lactato deshidrogenasa elevados
- Estado de rendimiento  $\geq 2$  (ECOG) o  $\leq 70$  (Karnofsky)
- Estadio Ann Arbor III o IV
- $>1$  sitio de afectación extranodal

A los pacientes se les asigna un número por cada factor de riesgo que tengan

Los pacientes se agrupan de manera diferente según el tipo de linfoma

Para el linfoma difuso de linfocitos B grandes:

0, 1 factor = bajo riesgo:	35% de los casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo intermedio bajo:	27% de los casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo intermedio alto:	22% de los casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = alto riesgo:	16% de los casos; supervivencia a 5 años, 26%

Para el linfoma difuso de linfocitos B grandes tratado con R-CHOP:

0 factor = muy bueno:	10% de los casos; supervivencia a 5 años, 94%
1, 2 factores = bueno:	45% de los casos; supervivencia a 5 años, 79%
3, 4, 5 factores = pobre:	45% de los casos; supervivencia a 5 años, 55%

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NHL: linfoma no Hodgkin; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

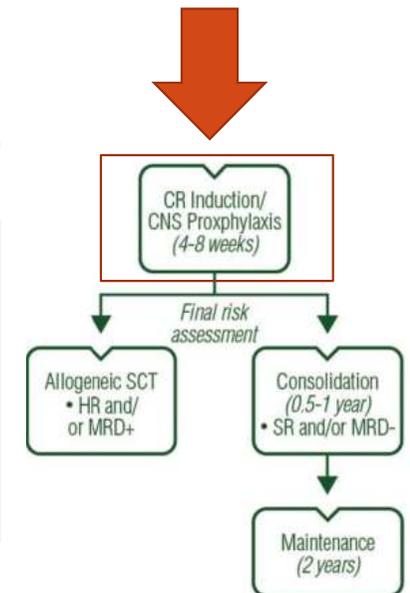
Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Manual de Medicina, 20e. McGraw Hill; 2020. Accessed mayo 01, 2022. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2943&sectionid=247706856>



# PRONÓSTICO: LEUCEMIA AGUDA (LINFOBLÁSTICA AGUDA)

Table 2 High-risk factors in adult ALL

Patient-related		Response dynamics	
- Age (years)	- >40/55/65	- corticosteroid sensitivity (blast count after pre-phase)	- Poor prednisone response ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )
- Performance status (ECOG score)	- >1	- early blast cell response (BM morphology)	- Day 8–15 blasts $\geq 5\%$
Disease-related		- time to CR (no. of courses)	- >1 cycle (late CR)
- WBC ( $\times 10^9/l$ )	- >30 (B-lineage)/>100 (T-lineage)	- MRD (molecular/LAIP)	- MRD+ (post-induction)
- Immunophenotype (B-T-subsets)	- Pro-B/early and mature-T		
- Cytogenetics (karyotype)	- Ph+/ $t(4;11)$ +/other adverse		
- Genetics	- BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+		
- Miscellaneous	- Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1		
	- Central nervous system involvement		



Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret.* DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>



# PRONÓSTICO: MIELOMA MÚLTIPLE

**CUADRO 67-5 Sistemas de estadificación del mieloma**

**Sistema de estadificación Durie-Salmon**

ESTADIO	CRITERIOS	CARGA TUMORAL ESTIMADA $\times 10^{12}$ CÉLULAS/m <sup>2</sup>
I	Todos los siguientes: 1. Hemoglobina $>100$ g/L ( $>10$ g/dL) 2. Calcio sérico $<3$ mM/L ( $<12$ mg/dL) 3. Radiografía ósea normal o lesión solitaria 4. Producción del componente M baja a. Nivel IgG $<50$ g/L ( $<5$ g/dL) b. Nivel IgA $<30$ g/L ( $<3$ g/dL) c. Cadena ligera de orina $<4$ g/24 h	$<0.6$ (baja)
II	Sin correspondencia ni con I ni con III	0.6-1.20 (intermedia)
III	Uno o más de los siguientes: 1. Hemoglobina $<85$ g/L ( $<8.5$ g/dL) 2. Calcio sérico $>3$ mM/L ( $>12$ mg/dL) 3. Lesiones óseas líticas avanzadas 4. Producción del componente M alta a. Nivel IgG $>70$ g/L ( $>7$ g/dL) b. Nivel IgA $>50$ g/L ( $>5$ g/dL) c. Cadenas ligeras de orina $>12$ g/24 h	$>1.20$ (alta)

NIVEL	ESTADIO	SOBREVIVENCIA MEDIA, MESES
<b>Subclasificación basada en niveles de creatinina sérica</b>		
A $<1.7$ $\mu$ mol/L ( $<2$ mg/dL)	IA	61
B $>1.7$ $\mu$ mol/L ( $>2$ mg/dL)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
<b>Sistema de estadificación internacional</b>		
$\beta_2$ M $<3.5$ , alb $\geq 3.5$	I (28%)	62
$\beta_2$ M $<3.5$ , alb $<3.5$ o $\beta_2$ M = 3.5-5.5	II (39%)	44
$\beta_2$ M $>5.5$	III (33%)	29

Nota:  $\beta_2$ M, microglobulina  $\beta_2$  sérica en mg/L; alb: albúmina sérica en g/dL; % de pacientes que se presentan en cada edad.



# PRONÓSTICO: LINFOMA DE HODKIN

CUADRO 67-6 Sistema de clasificación Ann Arbor para el linfoma de Hodgkin	
ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Afectación de una sola región de ganglios linfáticos o estructura linfoide (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (el mediastino es un sitio único; los ganglios linfáticos hiliares deben considerarse "lateralizados" y, cuando intervienen en ambos lados, constituyen enfermedad en estadio II)
III	Afectación de regiones de ganglios linfáticos o estructuras linfoideas en ambos lados del diafragma
III <sub>1</sub>	Afectación subdiafragmática limitada al bazo, ganglios hiliares esplénicos, ganglios celíacos o ganglios portales
III <sub>2</sub>	La afectación subdiafragmática incluye ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos más estructuras en III <sub>1</sub>
IV	Afectación de sitios extranodales más allá del designado como "E" Más de un depósito extranodal en cualquier ubicación Cualquier afectación del hígado o la médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida de peso inexplicable >10% del peso corporal durante 6 meses antes de iniciar la investigación Fiebre inexplicable, persistente o recurrente con temperaturas >38 °C (100.5 °F) durante el mes anterior Sudores nocturnos abundantes recurrentes durante el mes anterior
E	Afectación solitaria localizada de tejido extralinfático, excluyendo hígado y médula ósea

Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Manual de Medicina, 20e. McGraw Hill; 2020. Accessed mayo 01, 2022. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2943&sectionid=247706856>



# 2. EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTO ONCOHEMATOLÓGICO

- Fármacos citotóxicos

Alquilantes	Antimetabolitos	Agentes del huso mitocondrial	Antibióticos antitumorales		Otros
			Antraciclinas	Misceláneos	
Ciclofosfamida	5-Azacitidina	Etopósido	Doxorubicina	Bleomicina	Lenalidomida
Clorambucil	Decitabina	Vinblastina	daunorubicina idarubicina.		Anagrelide
Bendamustina	Hidroxiurea	Vincristina			Corticoides
Procarbazina	Fludarabina				
Mecloretamina	Cladribina				
	5-mercaptopurina				

CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona

ABVD: Doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona

*Elaboración propia*



## 2. EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTO ONCOHEMATOLÓGICO

- Fármacos citotóxicos
  - Alquilantes: **toxicidad hematológica (principal)**, mucositis, toxicidad gonadal, teratogenicidad, alopecia, amenorrea.
  - Antimetabolitos: **mielotoxicidad**, mucositis, diarrea.
  - Agentes huso mitocondrial: neurotóxicos, **mielosupresión**, diarrea, mucositis.
  - Antibióticos antitumorales: **mielosupresión**, alopecia, toxicidad gastrointestinal,



# 2. EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTO ONCOHEMATOLÓGICO

- Guía de práctica clínica en Cuidados Continuados (SEOM)



# 2. EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTO ONCOHEMATOLÓGICO

- Fármacos biológicos e inmunomoduladores de pequeña molécula

Anticuerpos antilinfocitos B (AntiCD 20)	Inhibidores de la tirosin quinasa			Inhibidor de proteosoma	Anti-BCL2	AntiCD52
	BCR/ABL	JAK	TK de Burton			
Rituximab	Imatinib	Ruxolitinib	Ibrutinib	Bortezomib	Venetoclax	Alemtuzumab
Obinutuzumab	Dasatinib					
Ofatumumab	Nilotinib					





AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology  
Reviews®

# Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies

 Joshua S. Davis,<sup>a,b,c</sup> David Ferreira,<sup>d</sup> Emma Paige,<sup>e</sup> Craig Gedye,<sup>d,f</sup> Michael Boyle<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Department of Infectious Diseases and Immunology, John Hunter Hospital, Newcastle, NSW, Australia

<sup>b</sup>Global and Tropical Health Division, Menzies School of Health Research and Charles Darwin University, Darwin, NT, Australia

<sup>c</sup>School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia

<sup>d</sup>School of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

<sup>e</sup>Department of Infectious Diseases, Alfred Hospital, Melbourne, VIC, Australia

<sup>f</sup>Department of Oncology, Calvary Mater Hospital, Newcastle, NSW, Australia



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Inmunodeficiencia secundaria, debido a la propia enfermedad, al tratamiento o al trasplante.

Suelen afectar a los siguientes niveles:

- Inmunidad humoral (linfocitos B, anticuerpos)
- Inmunidad celular (linfocitos T)
- Combinada (las dos previas)
- Fagocitaria
- Complemento (suelen ser primarias)



Linfocito



Macrófago



**CUADRO 82-1 Alteración de las barreras normales que predispone a padecer infecciones en el paciente con cáncer**

TIPO DE DEFENSA	LESIÓN ESPECÍFICA	CÉLULAS QUE PARTICIPAN	MICROORGANISMOS	CÁNCER VINCULADO	ENFERMEDAD
Barrera física	Rupturas en la piel	Células epiteliales de la piel	Estafilococos, estreptococos	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de un depósito de líquido	Obstrucción de orificios: Uréteres, conductos biliares, colon	Células epiteliales de la luz	Bacilos gramnegativos	Cáncer renal, ovárico, del árbol biliar, y muchos cánceres metastásicos	Bacteriemia rápida y abrumadora; infecciones de vías urinarias
Función linfática	Disección de ganglios	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer mamario	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Babesia</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Enfermedad de Hodgkin, leucemia	Sepsis rápida y abrumadora
Fagocitosis	Falta de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos, hongos	Leucemias mielocítica y linfocítica agudas, leucemia de células vellosas	Bacteriemia Agentes citostáticos
Inmunidad humoral	Falta de anticuerpos	Linfocitos B	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple Trasplante hematopoyético	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Falta de linfocitos T	Linfocitos T y macrófagos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , virus de herpes, hongos, parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de linfocitos T Corticoides	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos; reactivación de virus



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

- **Diagnóstico y estadío**
- **Efectos secundarios tratamiento previo**
  - **Citostáticos: neutropenia, inmunidad celular.**
  - **GCI altas dosis: inmunidad celular.**
  - **TMO: inmunidad combinada.**
- Hemograma.
- Poblaciones linfocitarias.
- Cuantificación de inmunoglobulinas (cuidado en neoplasias de células plasmáticas)



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

- Infecciones tubo digestivo superior (alteración de las mucosas por mucositis/neutropenia)
  - Bucales: candida/HSV
  - Mucositis: estreptoco viridans/HSV.
  - Esofagitis: C. albicans/HSV



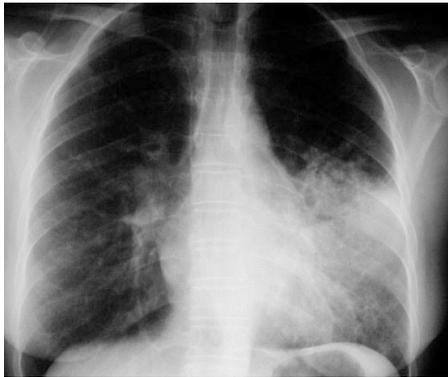
# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

- Infecciones porción inferior del tubo digestivo
  - Candidiasis diseminada crónica (neutropénicos, *C. albicans*)
  - Tiflitis (leucemias agudas)
- Infecciones del sistema nervioso central
  - Meningitis:
    - Inmunidad celular: criptococo, **Listeria**
    - Inmunidad humoral/asplénicos: encapsulados
  - Encefalitis: VZV, virus JC, CMV, *Listeria*, HSV, VHH6 (inmunidad celular)
  - Abscesos cerebrales:
    - Neutropénicos: **Aspergillus**, **Nocardia**, **Cryptococcus**.
    - Inmunidad celular: **Toxoplasma**.



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Neumonía circunscrita: bacterias  
(inmunocompetentes, legionela, micobacterias)

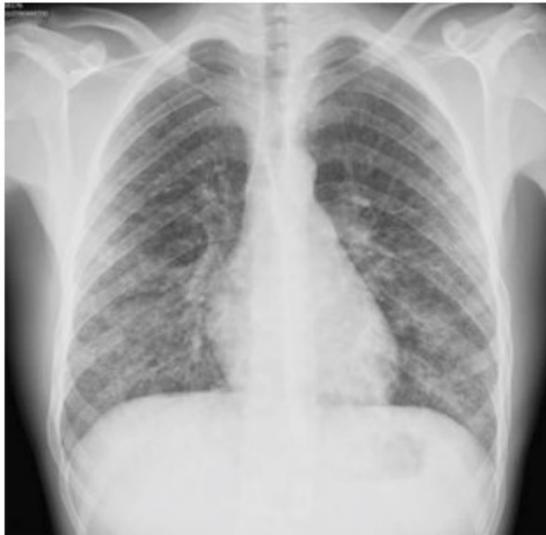


Neumonía Nodular: **hongos (Aspergillus, Mucor),  
Nocardia.**



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Infiltrados difusos: Chlamydia, **Pneumocystis**, **Toxoplasma**, micobacterias, virus (CMV, SARS-COV-2, Influenza, VRS).



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

- Infecciones nefrourológicas
  - Candiduria: puede ser una colonización por sondaje (recambio), pero si tenemos candiduria de repetición valorar ecografía renal para descartar bola fúngica.



- Cistitis hemorrágica: virus BK o adenovirus.



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

- Fiebre sin foco:
  - Si el paciente neutropénico se mantiene febril a pesar de la antibioterapia de amplio espectro, valorar ampliar con antifúngicos de amplio espectro (azoles ej: voriconazol, equinocandina ej: anidulafungina).



# 3. VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

## Profilaxis

1. TMP-SMX 160/800 cada 24 h 1 al menos 1 año tras injerto (*P. jirovecii*)
2. Valaciclovir/Aciclovir en pacientes positivos VSH al menos 6 meses.

**CUADRO 82-2 Infecciones frecuentes después del trasplante de células madre hematopoyéticas**

SITIO DE INFECCIÓN	PERIODO DESPUÉS DEL TRASPLANTE		
	TEMPRANO (<1 MES)	INTERMEDIO (1 A 4 MESES)	TARDÍO (>6 MESES)
Diseminada	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas)	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , EBV	Bacterias encapsuladas ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
Piel y membranas mucosas	HSV	HHV-6	VZV, HPV (verrugas)
Pulmones	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas), <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , otros hongos, HSV	CMV, virus respiratorios estacionales, <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasma</i>	<i>Pneumocystis</i> , <i>Nocardia</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Tubo digestivo	<i>Clostridium difficile</i>	CMV, adenovirus	EBV, CMV
Riñón		Virus BK, adenovirus	
Cerebro		HHV-6, <i>Toxoplasma</i>	<i>Toxoplasma</i> , virus JC (raro)
Médula ósea		CMV, HHV-6	CMV, HHV-6



# 4. CITOPENIAS EN EL PACIENTE HEMATOLOGICO. INDICACIONES AMO Y BMO.

Tabla 2. Indicaciones del aspirado y de la biopsia medular en distintas situaciones patológicas

Situación	Aspirado	Biopsia
Leucemias agudas	+	Sospecha de leucemia aguda megacarioblástica (fibrosis) o ante punción blanca
Aplasia medular		+
Síndromes mielodisplásicos	+	Complementaria y a veces indispensable (fibrosis, hipoplasia)
Gammapatías monoclonales	+	En aspirado blanco, proporciona la carga tumoral aproximada
Anemia macrocítica	+	
Neoplasias mieloproliferativas	Como método auxiliar (citogenética, biología molecular)	+
Trombopenia sin filiar	+	Si aspirado blanco
Leucopenia sin filiar	+	Si aspirado blanco
Estudio de extensión de linfomas		+
Leucemia linfocítica crónica	Dudoso, aunque convencionalmente necesario para el diagnóstico	Patrón histológico y carga tumoral
Tricoleucemia		Valor pronóstico de los distintos patrones
Búsqueda de metástasis medulares		+
Búsqueda de granulomas		+
Fiebre de origen desconocido	+ (parásitos, granulomas, permite cultivos)	+ (si aspirado no informativo)

Sospecha fibrosis medular, aspirado seco.



# 4. CITOPENIAS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: PANCITOPENIA

LACK OF PRODUCTION		DESTRUCTION
MARROW INFILTRATION	MARROW FAILURE	
<b>Malignant:</b> - Leukemia - Myelodysplastic syndromes - Metastatic cancer (prostate, etc)	<b>Immunologic:</b> - Aplastic anemia - Medications - SLE, RA, Sarcoid - HLH	<b>Consumption</b> - DIC
<b>Non-malignant:</b> - Myelofibrosis - Infections (fungal, TB) - Leishmaniasis	<b>Nutritional:</b> - Megaloblastic anemias (B12, folate) - Alcohol - Copper deficiency - Zinc toxicity - Anorexia nervosa	<b>Splenomegaly</b> - Cirrhosis - Infection
<b>Congenital</b> - Storage diseases	<b>Marrow suppression:</b> - Viral infection (HIV, EBC, Hepatitis) - Parvovirus	

1. Destacar la mayor necesidad de AMO/BMO en estos pacientes por la mayor prevalencia de anemia aplásica e infecciones invasivas medulares



# 4. CITOPENIAS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: HIPERESPLENISMO

- Esplenomegalia + citopenias.
- Hiperregenerativa (la médula ósea compensa).
- El tratamiento es el del trastorno subyacente, aunque se puede valorar la ablación esplénica (esplenectomía, radioterapia).



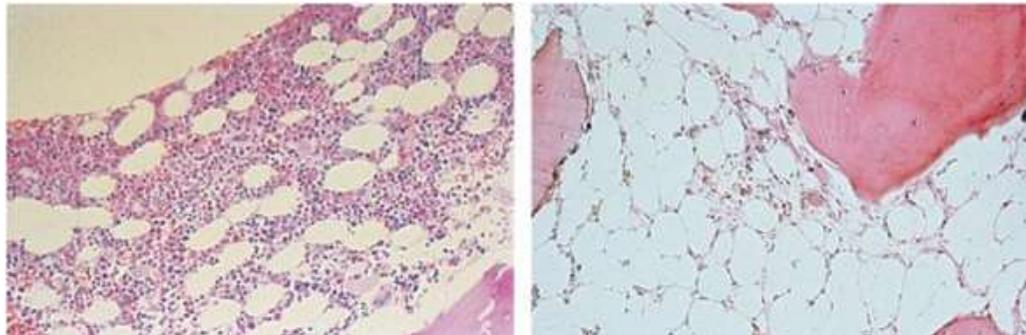
# 4. CITOPENIAS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: ANEMIA APLÁSICA

- Mal llamada (por definición, incluye 2 o más líneas celulares. Si solo son los eritrocitos, se llama aplasia pura eritrocitaria).
- Hiporregenerativa.
- Secundaria a:
  - Productos químicos (p. ej., benceno, arsénico inorgánico)
  - Radiación
  - Fármacos (p. ej., antineoplásicos, antibióticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivos, acetazolamida, sales de oro, penicilamina, quinacrina)
  - Embarazo
  - Virus (virus de Epstein-Barr y citomegalovirus)
  - Hepatitis
  - Idiopática (probablemente autoinmunitaria).



# 4. CITOPENIAS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: ANEMIA APLÁSICA

- Diagnóstico: BMO (hipocelularidad).
- Tratamiento:
  - Trasplante alogénico de células hematopoyéticas.
  - No candidatos: ATG + ciclosporina (componente autoinmune mediado por linfocitos T, respuesta en 70-80% de los pacientes). Solo efectivo si de origen autoinmune (idiopática).



De: TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS, *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*

Citación: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*; 2016 En:

[http://accessmedicina.mhmedical.com/DownloadImage.aspx?image=/data/books/1717/harrison\\_ch130\\_fig-130-](http://accessmedicina.mhmedical.com/DownloadImage.aspx?image=/data/books/1717/harrison_ch130_fig-130-001.png&sec=147731665&BookID=1717&ChapterSecID=114867037&imagenname=)

[001.png&sec=147731665&BookID=1717&ChapterSecID=114867037&imagenname=](http://accessmedicina.mhmedical.com/DownloadImage.aspx?image=/data/books/1717/harrison_ch130_fig-130-001.png&sec=147731665&BookID=1717&ChapterSecID=114867037&imagenname=) Recuperado: October 15, 2017

Copyright © 2017 McGraw-Hill Education. All rights reserved



# 4. TROMBOCITOPENIA

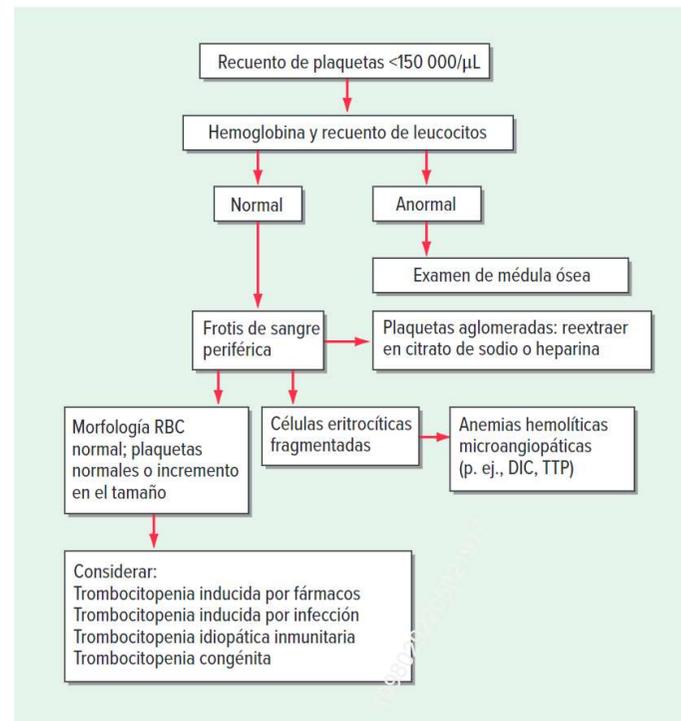


FIGURA 65-1 Algoritmo para valorar al paciente con trombocitopenia. DIC (*disseminated intravascular coagulation*): coagulación intravascular diseminada; RBC: células eritrocíticas; TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*): púrpura trombótica trombocitopénica.



# 4. CITOPENIAS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: TROMBOCITOPENIA

- Causas más frecuentes
  - Fármacos (heparina, agentes citoestáticos, sulfonamidas...)
  - Tóxicos (etanol)
  - Infección vírica (parvovirus/VIH/hepatitis/CMV). Suelen presentar otras citopenias.
  - Infección sistémica/sepsis
  - Inmunitaria (púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica inmunomediada)



# 4. TROMBOCITOPENIA: PT INMUNOMEDIADA

- Puede deberse a autoanticuerpos anti-GP IIb/IIIa, pero la gran mayoría de las veces no se detecta el anticuerpo. Por eso las PT idiopática se sobreentienden como inmunomediadas.
- Diagnóstico de exclusión
- Tratamiento: si hemorragia o  $<30.000$  plaquetas
  - GC: prednisona 1 mg/kg/día (respuesta en 2-5 días, a veces 2-4 semanas).
  - Inmunoglobulinas: si hemorragia amenazante o cirugía.
  - 2ª línea: Romiplostim (trombopoyetina), rituximab, Fosfamatiniib.
  - 3ª línea: esplenectomía (2/3 curación).
- Si urgencia vital: IGIV 1 gr/kg/24 h durante 2 días o Metilprednisolona 1 gr IV/24 h durante 3 días



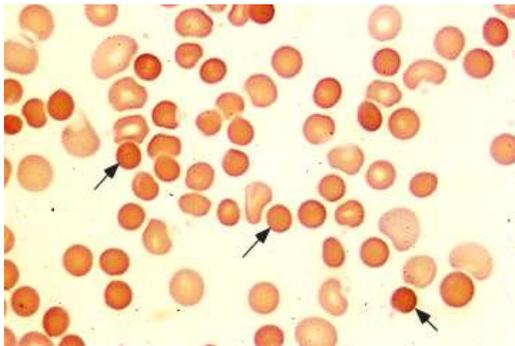
# 4. ANEMIA

- Nos centraremos en las anemias no hemorrágicas más características de los pacientes oncohematológicos.
  - Lo básico: reticulocitos, estudios carenciales (metabolismo férrico, B12, ácido fólico), estudios hemólisis (bilirrubina indirecta, LDH, haptoglobina)
  - Ampliar con frotis sanguíneo, Coombs o aspirado o biopsia de médula ósea (AMO/BMO).

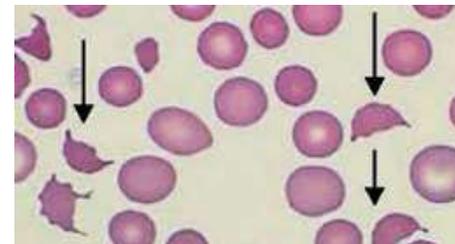


# 4. ANEMIAS: ANEMIA HEMOLÍTICA

- Reticulocitos, bilirrubina y LDH elevada, haptoglobina disminuida,
  - Si AHAI (autoinmune): esferocitos en frotis (hipercrómicos, sin centro, foto), Coombs positivo.
  - Si mecánica (microangiopatía trombótica) esquistocitos en frotis (células fragmentadas).



Esferocitos



Esquistocitos



# 4. AHAI (ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE)

- Los relacionados con trastornos hematológicos son la AHAI por AC calientes y por AC frío o crioaglutininas (no comentaremos la crioheemoglobinuria paroxística).

	Anticuerpos calientes	Anticuerpos fríos
Ig	IgG	IgM (antígeno I)
Se asocia a:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LES</li> <li>- Linfoma</li> <li>- LLC</li> <li>- Fármacos (por generación de autoanticuerpos anti-RH (alfa-metil dopa, levodopa) o haptenos (cefalosporinas, sulfamidas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones (micoplasma, mononucleosis por CMV)</li> <li>- Linfoproliferativos.</li> </ul>
Hemólisis	Extravascular	Extravascular

*Elaboración propia*



# 4. AHAI (ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE)

- Tratamiento:
  - Calientes:
    - El de la enfermedad de base
      - Fármacos: si es anti-RH, respuesta en 3 semanas. Si es por hapteno, en cuanto lava el fármaco
    - Prednisona 1 mg/kg, retirar gradualmente tras estabilización de cifras de hemoglobina.
    - Si refractario o recaída, valorar rituximab.
    - Reservar transfusión en anemias graves o si pierde la reticulocitosis (puede agravar la hemólisis).
  - Fríos
    - Evitar el frío.
    - Enfermedad de base (si linfoproliferativo, valorar rituximab).
    - En casos graves, plasmaféresis.
    - Respuesta muy discreta a GC, inmunosupresores, esplenectomía.



# 5. COMPLICACIONES TRASPLANTE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT)

Tempranas (<100 días)	Factores de riesgo	Clínica	Prevalencia	Tratamiento
EICH temprana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de concordancia HLA</li> <li>- No emparentados</li> <li>- Edad avanzada (donante y receptor)</li> </ul>	Fiebre, rash, hepatitis con hiperbilirrubinemia, vómitos, diarrea, dolor abdominal (que puede progresar al íleo) y pérdida de peso.	40% de los receptores de injertos de hermanos con HLA compatible y el 80% de los receptores de injertos de donantes no emparentados	Metilprednisolona, 2 mg/kg IV 1 vez al día, que se aumenta a 10 mg/kg si no hay una respuesta en 5 días.
Rechazo del trasplante		Pancitopenia persistente	5%	Prednisona 1 mg/kg durante semanas



# 5. COMPLICACIONES TRASPLANTE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT)

Tardías	Tiempo	Clínica	Prevalencia	Tratamiento
EICH crónico	4-7 meses (entre 2 meses y 2 años).	<ol style="list-style-type: none"> <li>Cutánea (erupción liquenoide, cambios escleróticos)</li> <li>Mucosas (queratoconjuntivitis seca, periodontitis, reacciones liquenoides bucogenitales)</li> <li>Gastrointestinal</li> <li>Hepatitis, colestasis.</li> </ol>	<p>35-50% hermanos HLA compatibles</p> <p>60-70% en no emparentados.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos antitimocíticos.</li> <li>Separación mecánica linfocitos T (centrifugado).</li> </ol>
Recidiva de la enfermedad	Variable			



# 5. COMPLICACIONES TRASPLANTE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT)

- Infecciones: vistas previamente.
- Otros efectos secundarios: aparición de otros cánceres, osteoporosis (corticoides), aterosclerosis (corticoides, inhibidores calcineurina, rapamicinas).



# 6. OTROS FENÓMENOS: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (LHH)

- Clínica: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, erupción, linfadenopatías y alteraciones neurológicas (p. ej., convulsiones, hemorragias retinianas, ataxia, alteración de la conciencia o coma)
- Familiar (primaria)
- Adquirida (secundaria)
  - Infecciones (VEB/CMV)
  - cáncer (Leucemias/linfomas)
  - trastornos inmunitarios (p. ej., LES, AR, PAN, sarcoidosis, ES, Sjogren, Kawasaki)
  - receptores de trasplantes.



# 6. OTROS FENÓMENOS: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (LHH)

- Primarias: estudio genético.
- Adquirida: 5 de 8 criterios (Modified 2009 HLH criteria)
  - Fiebre (temperatura máxima  $> 38,5^{\circ}$  C durante  $> 7$  días)
  - Esplenomegalia (bazo palpable  $> 3$  cm por debajo del reborde costal)
  - Citopenia que compromete  $> 2$  líneas celulares (hemoglobina  $< 9$  g/dL [90 g/L], recuento absoluto de neutrófilos  $< 100/\text{mcL}$  [ $0,10 \times 10^9/\text{L}$ ], plaquetas  $< 100.000/\text{mcL}$  [ $100 \times 10^9/\text{L}$ ])
  - Hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayunas  $> 177$  mg/dL [2,0 mmol/L] o  $> 3$  desviaciones estándares [DE] por encima del valor normal para la edad) o hipofibrinogenemia (fibrinógeno  $< 150$  mg/dL [1,5 g/L] o  $> 3$  DE por debajo del nivel normal para la edad)
  - Hemofagocitosis (en muestras de biopsia de médula ósea, bazo o ganglios linfáticos)
  - Actividad baja o ausencia de linfocitos NK.
  - Ferritina sérica  $> 500$  ng/mL ( $> 1123,5$  pmol/L o ng/mL)
  - Concentraciones elevadas de interleucina-2 (CD25) soluble ( $> 2.400$  U/mL o muy alta para la edad)
- Tratamiento: dexametasona 12-16 mg IV c 24 h (mejor penetración SNC), etopósido, trasplante células hematopoyéticas.



# 6. OTROS FENÓMENOS: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

- Causas:
  - Obstétricas (desprendimiento prematuro de placenta, abortos)
  - Infección (sepsis por gram negativos por endotoxinas)
  - Cáncer (sobre todo ADC páncreas, próstata y leucemia promielocítica aguda).
  - Shock por cualquier causa.
- Puede ser CID crónico (predomina ETE) o agudo (puede ser trombótica, hemorrágica o mixta)

Parámetro	Crónico	Agudo
Trombocitopenia	Leve	Grave
Dímero D	Alto	Muy alto
TP/TTPA	Normal o mínima alteración	Alterado
Fibrinógeno	Normal	Reducido



# 6. OTROS FENÓMENOS: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

- Tratamiento: CAUSA SUBYACENTE
- Crónico: tratamiento subyacente, se puede heparina si fenómenos tromboembólicos.
- Hemorragia grave (tanto crónico como agudo)
  - Plaquetas si  $<10.000$  ( $20.000$  si shock séptico) o evolución rápida
  - Crioprecipitado/fibrinógeno si  $<100$  mg/dL o disminuye rápidamente.
  - PFC, sobre todo si púrpura fulminans asociada.



# 6. OTROS FENÓMENOS: SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

- Aumento de fósforo, potasio y ácido úrico y disminución de fósforo.
- La hiperuricemia provoca fallo renal secundario, agravando la hiperpotasemia y la hiperfosforemia.
- Diagnóstico: criterios de Cairo-Bishop (derecha).
- Prevención:
  - Hidratación: SF 0.9% 3 L/24 h.
  - Bicarbonato (pH 7.0 en orina).
  - Alopurinol 300 mg c 24 h.
- Tratamiento (UCI):
  - Hiperuricemia: rasburicasa.
  - Hiperfosfatemia: carbonato cálcico.
  - Hipercalemia: insulina, bicarbonato, beta agonistas.
  - Hipocalcemia: gluconato cálcico.
  - Hemodiálisis precoz.

Laboratory TLS	Clinical TLS
Uric acid: $\geq 8.0$ mg/dl	AKI (defined as creatinine $>1.5\times$ the upper limit of normal for patient age and sex)
Potassium: $\geq 6.0$ mEq/dl	Cardiac arrhythmia
Phosphorus: $\geq 4.6$ mg/dl	Seizure, tetany, or other symptomatic hypocalcemia
Calcium: $\leq 7.0$ mg/dl	

Patients must meet more than two of four laboratory criteria in the same 24-hour period within 3 days before to 7 days after chemotherapy initiation. A  $>25\%$  increase from "baseline" laboratory values is also acceptable (13). Other causes of AKI (*e.g.*, nephrotoxin exposure, obstruction) should be excluded. TLS, tumor lysis syndrome.



# CONCLUSIONES

- El paciente oncohematológico presenta unas características intrínsecas al tipo de patología y a su tratamiento, por lo que debemos estratificar el riesgo de manera individual.
- Las complicaciones infecciosas y los ajustes de la cobertura antibiótica dependen del nivel al que se provoca la inmunodeficiencia.
- Las citopenias presentan mucha más variedad etiológica que el paciente habitual. Las técnicas medulares ayudan en gran medida a su diagnóstico.
- Ruego por su bien y el mío que el siguiente tema hagamos una revisión de un tema más específico.



# MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

