

Tabla I. Aplicaciones de los estudios inmunofenotípicos mediante citometría de flujo en hematología

Hematología neoplásica y clonal

- Leucemias agudas y crónicas
- Síndromes linfoproliferativos
- Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Mastocitosis sistémicas
- Mielodisplasia
- Enfermedad mínima residual

Poblaciones linfocitarias y recuento de linfocitos CD4

Cuantificación de precursores hematopoyéticos CD34+

Detección y cuantificación de leucocitos residuales en hemoderivados

Otros estudios menos frecuentes en laboratorios clínicos

- Banco de sangre:
 - Detección de células fetales en sangre materna
 - Detección de anticuerpos irregulares
 - Fenotipo eritrocitario
 - Prueba de Coombs
- Análisis de células raras:
 - Detección de células tumorales circulantes
 - Detección de células antígeno-específicas circulantes (p. ej. citomegalovirus)
- Diagnóstico de enfermedades congénitas:
 - Trombopatías (trombastenia de Glanzmann y síndrome de Bernard-Soulier)
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Enfermedad granulomatosa crónica y patologías por déficit de adhesión
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
- Otros estudios:
 - Citotoxicidad y resistencia a fármacos
 - Ploidía y ciclo celular
 - Estudios de apoptosis
 - Estudios de función y activación de plaquetas
 - Determinación de HLA-B27
 - Estudios de función y activación de plaquetas
 - Determinación de producción de citocinas intracelulares

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD1a	LT inmaduro (cortical)	Leucemias agudas linfoblásticas T
CD2	Pan linfocitario T NK	Neoplasias T Expresión aberrante en blastos mieloides Expresión aberrante en mastocitosis sistémica
CD3	Pan linfocitario T	Identificación de línea T (en citoplasma) Negativo en membrana en algunas neoplasias T
CD4	LT cooperador Monocitos	Evaluación del sistema inmune Neoplasias T Leucemias monocíticas Neoplasias de células dendríticas
CD5	Pan linfocitario T Subpoblación LB	Leucemia linfática crónica Linfoma de células del manto Neoplasias T
CD7	Pan linfocitario T NK	Neoplasias T Expresión aberrante en blastos mieloides
CD8	LT supresor/citotóxico y subpoblación NK	Neoplasias T
CD9	Linfocito B inmaduro	Leucemia aguda linfoblástica B
CD10	Linfocito B inmaduro Linfocito B centro germinal Segmentados	Leucemia aguda linfoblástica B (común) Linfoma de centro germinal (folicular, Burkitt y subtipo de linfoma difuso de célula grande)
CD11b	Serie mieloide	Leucemias mieloides
CD11c	Subpoblación LB y LT Serie mieloide	Tricoleucemia Linfoma esplénico de linfocitos vellosos
CD13	Pan mieloide	Leucemias mieloides Expresión aberrante en blastos linfoides
CD14	Monocitos	Leucemias mieloides
CD15	Granulocito Monocito	Leucemias mieloides Expresión aberrante en blastos linfoides Linfoma de Hodgkin
CD16	NK Subpoblación de LT Serie mieloide	Neoplasias NK y T Evaluación de maduración en serie granulocítica Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo en segmentados)

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD19	Pan linfocitario B	Neoplasias B Expresión aberrante en blastos mieloides
CD20	LB maduro (aumenta al madurar)	Neoplasias B Leucemia linfática crónica (expresión débil)
CD21	Subpoblación de linfocito B	Linfomas B
CD22	LB (aumenta con la maduración)	Leucemia linfática crónica (expresión débil)
CD23	Subpoblación de linfocito B	Leucemia linfática crónica (positivo) Linfoma de células del manto (negativo)
CD24	Linfocito B Neutrófilo segmentado	Neoplasias B Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo en segmentados)
CD25	LT y LB activado	Tricoleucemia Leucemia linfoma T del adulto Expresión aberrante en mastocitosis sistémica
CD26	NK y subpoblación LT	Síndrome de Sézary (negativo)
CD30	LT y LB activado Monocitos	Linfoma de Hodgkin Linfoma anaplásico
CD33	Pan mieloide	Leucemias mieloides Expresión aberrante en blastos linfoides
CD34	Precursor hematopoyético	Leucemias agudas Cuantificación de precursores hematopoyéticos en trasplante
CD35	Monocito Eritroblasto	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide
CD36	Monocito, eritroblastos, megacariocitos y plaquetas	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario
CD38	Células plasmáticas Precursores hematopoyéticos Linfocitos activados	Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas Leucemia linfática crónica (pronóstico)
CD41	Megacariocitos y plaquetas	Leucemias agudas mieloblásticas con componente megacariocítico
CD43	LT, serie mieloide, subpoblación LB	Leucemia linfática crónica

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD45	Panleucocitario	Expresión débil en células inmaduras Negativo en la mayoría de los mielomas
CD45RA	Subpoblación LT y LB, NK	Identificación de linfocitos <i>naïve</i>
CD45RO	Subpoblación linfocitos T y B	Identificación de linfocitos de memoria
CD49d	Linfocitos, NK, monocitos	Leucemia linfática crónica (pronóstico)
CD55	Panleucocitario y hematíes	Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo)
CD56	NK y subpoblación LT	Neoplasias NK Expresión aberrante en blastos mieloides Mieloma múltiple (positivo)
CD57	NK y subpoblación LT	Neoplasias NK
CD59	Panleucocitario y hematíes	Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo)
CD61	Megacariocitos y plaquetas	Leucemias agudas mieloblásticas con componente megacariocítico
CD64	Monocitos, serie granulocítica	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario
CD65	Monocitos, serie granulocítica	Leucemias agudas mieloblásticas
CD66	Serie granulocítica	Expresión aberrante en blastos linfoides
CD68	Macrófagos	Histiocitosis
CD71	Precursores eritroides	Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide
CD79a	Linfocito B	Identificación de línea B (en citoplasma)
CD79b	Linfocito B maduro	Leucemia linfática crónica (expresión débil)
CD81	Diferentes tipos celulares	Mieloma múltiple (negativo)
CD94	NK y subpoblación LT	Neoplasias NK
CD103	Subpoblación LB, LT intraepitelial	Tricoleucemia
CD105	Eritroblastos	Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide
CD117	Células mieloides inmaduras Mastocitos	Leucemias agudas mieloblásticas Mieloma múltiple (positivo)

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD123	Células dendríticas plasmocitoides Serie mieloide	Leucemia aguda mieloblástica Neoplasias de células dendríticas
CD138	Células plasmáticas	Mieloma múltiple
CD157	Monocitos, segmentados	Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo)
CD200	LT y LB	Leucemia linfática crónica (positivo) Linfoma de células del manto (negativo)
CD235a	Serie eritroide	Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide maduro
CD246	–	Linfoma anaplásico ALK+
CD300e	Monocitos	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario
bcl-2	LT y subpoblación B	Linfoma folicular (positivo) Linfoma de Burkitt (negativo)
BRAF V600E	–	Tricoleucemia Histiocitosis
Ciclina D1	–	Linfoma de células del manto
FMC7	LB maduro	Leucemia linfática crónica (positivo) Linfoma de células del manto (negativo)
HLA-DR	Células inmaduras, monocitos, LB y LT activados	Leucemia aguda promielocítica (negativo)
slg	LB maduro	Restricción de cadena ligera (clonalidad) Negativo en células plasmáticas
clgM	La primera Ig en la maduración B	Leucemias agudas linfoblásticas B pre-B Macroglobulinemia de Waldenström
Granzima B	NK y LT citotóxico	Neoplasias NK y T
NG2	–	Expresión aberrante en leucemias agudas
MPO	Serie granulocítica y monocítica	Identificación de línea mieloide (en citoplasma)
Perforina	NK y LT citotóxicos	Neoplasias NK y T
TDT	LB y LT inmaduro	Leucemias agudas linfoblásticas
TCL-1	LB y subpoblación LT	Leucemia prolinfocítica T

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas		
Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
TCR α/β	Subpoblación LT	Neoplasias T
TCR γ/δ	Subpoblación LT	Algunas neoplasias T
ZAP-70	NK, LT, LB inmaduros	Leucemia linfática crónica (pronóstico)

Ig: inmunoglobulina; LT: linfocito T; LB: linfocito B; NK: célula NK.
En negrita los antígenos utilizados como específicos de línea para células inmaduras.

MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DEL FENOTIPO CELULAR

La IHQ identifica la presencia de la reacción antígeno-anticuerpo por un cambio colorimétrico que se puede visualizar en un microscopio óptico. La inmunofluorescencia pone de relieve la reacción antígeno-anticuerpo por la emisión de luz fluorescente que se analiza en un citómetro de flujo. Ambas técnicas se complementan en el ámbito diagnóstico.

Inmunohistoquímica

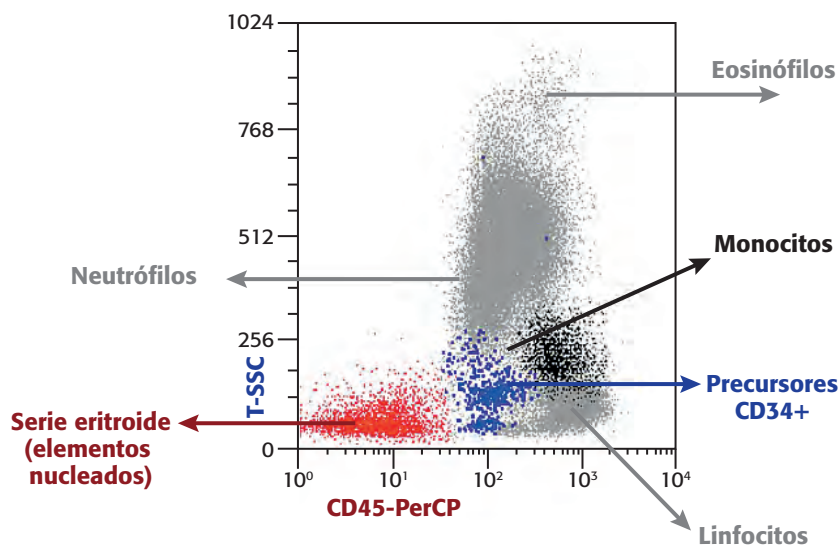
Está técnica se aplica a cortes de tejidos fijados en formaldehído e incluidos en parafina y, por lo general, se emplea un solo anticuerpo por corte. Permite realizar el análisis fenotípico con el soporte de la histología/citología. Al utilizar material fijado, con esta técnica se accede a antígenos en cualquier localización celular, se puede identificar su localización celular (membrana, citoplasma y núcleo) o en el tejido (tipo de infiltración tisular), visualizar estructuras supracelulares y/o la arquitectura tisular y, en el procesamiento del corte, se pueden realizar técnicas de desenmascaramiento antigénico para exponer epítomos proteicos que incrementan la sensibilidad de la técnica y el rango de anticuerpos que se pueden utilizar. Así, se pueden identi-

ficar las células que componen el tejido, su origen y localización, y el fenotipo de las células de aspecto atípico.

Inmunofluorescencia y citometría de flujo

La CF es una técnica de análisis celular altamente precisa capaz de identificar y caracterizar células que se encuentran suspendidas en un fluido. Los citómetros de flujo emplean uno o varios láseres, que al incidir sobre las células permiten medir, para cada célula, sus características de dispersión de luz (reflejo del tamaño y complejidad interna/granularidad) y la emisión de fluorescencia asociada a la reacción antígeno-anticuerpo, si dicho antígeno está presente en la célula. La CF posibilita la detección simultánea de diversas moléculas con el empleo de anticuerpos ligados a sustancias fluorescentes que emiten luz en diferentes longitudes de onda. La CF recoge información estadísticamente robusta de mediciones realizadas sobre un gran número de células, identifica las distintas poblaciones que coexisten en la muestra, cuantifica en números absolutos o relativos, y las caracteriza en base a la expresión o ausencia de expresión de los antígenos estudiados (fig. 1).

En general, esta técnica se emplea para analizar antígenos de membrana,



► **Figura 1.** Citometría de flujo. Subpoblaciones de sangre periférica.

aunque también es posible detectar antígenos intracelulares y analizar características funcionales de las células o su contenido en ácidos nucleicos. La mayoría de los laboratorios clínicos emplean actualmente citómetros de ocho canales de fluorescencia, lo que permite el análisis simultáneo (co-expresión) de hasta ocho antígenos por célula en un gran número de células y en un periodo de tiempo muy corto (analiza hasta 15.000 partículas por segundo). Estas características hacen que se utilice en muestras de sangre, médula, líquidos biológicos y disgregaciones de tejidos, y es también muy útil cuando se investiga la presencia de poblaciones de baja frecuencia.

En resumen, la IHQ es un estudio fenotípico de un solo anticuerpo que detecta antígenos en cualquier localización subcelular, respetando la arquitectura del tejido, y que puede identificar alteraciones moleculares específicas. La CF permite el análisis simultáneo de varios antígenos sobre células individuales, analiza rápi-

damente una gran cantidad de células, puede analizar características funcionales e identificar y caracterizar subpoblaciones presentes en muy baja frecuencia.

APLICACIONES EN HEMATOLOGÍA

El inmunofenotipo se emplea en diferentes ámbitos de la hematología y la hemoterapia (**Tabla I**), en la mayoría de los casos mediante CF. La aplicación más importante del inmunofenotipo es el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades hematológicas malignas, siendo la IHQ y la CF técnicas complementarias en la gran mayoría de los casos.

Diagnóstico de enfermedades hematológicas

El inmunofenotipo tiene un papel relevante en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades hematológicas, aunque en las neoplasias mieloproliferativas crónicas tiene menos importancia.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal muy infrecuente que se origina en la célula precursora hematopoyética. La CF es el método diagnóstico de elección, ya que permite identificar fácilmente células normales y células HPN. Además, es posible cuantificar y hacer un seguimiento secuencial de la clona HPN, y se puede emplear en pacientes transfundidos.

La mutación del gen *PIG-A*, que caracteriza a la HPN, impide la síntesis del glicosilfosfatidilinositol, que es una molécula que permite a otras muchas proteínas anclarse a la membrana celular. Como consecuencia, las células HPN no tienen las proteínas que emplean ese anclaje. El defecto antigénico está presente en todos los estadios madurativos de los elementos de la serie leucocitaria, eritroide y megacariocítica.

Existen guías de consenso sobre las indicaciones del estudio de la HPN por CF. El estudio se realiza en la sangre periférica con los leucocitos como población diana y los eritrocitos como población opcional. El marcaje fenotípico incluye el antígeno leucocitario común (CD45) con el que se identifican los leucocitos, anticuerpos para la identificación de neutrófilos (CD15), monocitos (CD64 o CD33) y eritrocitos (CD235a) y anticuerpos que se pierden con la mutación en *PIG-A*. Los reactivos de elección para la detección de células HPN son FLAER (reactivo fluorescente derivado de la toxina aerolisina), CD157, CD16b y CD24 (solo para neutrófilos), y CD14 (solo para monocitos). Para identificar clonas HPN en hematíes el antígeno más útil es CD59. El diagnóstico se realiza cuando existe pérdida de dos o más de estas moléculas en dos o más poblaciones hematológicas.

Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos

Las leucemias agudas constituyen un grupo de entidades clínico-patológicas producidas por transformaciones neoplásicas de células en estadios inmaduros de diferenciación. Se clasifican según su línea de origen (mieloide, linfoide B, linfoide T y de fenotipo ambiguo) y se subclasifican atendiendo a características morfológicas, citogenéticas, fenotípicas y moleculares (véase capítulo 11). Ante la sospecha de una leucemia aguda, el fenotipo por CF indica rápidamente la línea implicada, y es de gran ayuda en la toma inmediata de decisiones terapéuticas. El estudio fenotípico debe primero identificar la línea que prolifera, lo que se logra gracias al marcaje citoplasmático específico de línea (CD3 en la línea T, CD79a o CD22 en la línea B, y MPO en la línea mielode), y siempre debe incluir anticuerpos dirigidos frente a antígenos presentes en células inmaduras (CD34, Tdt) y en células inmaduras ya comprometidas con cada una de las líneas (CD7 para los linfocitos T, CD19 para los linfocitos B, y CD117, CD33 o CD13 para la serie mielode). Es importante tener en cuenta que los blastos leucémicos con frecuencia presentan anomalías respecto a la maduración normal (aberraciones fenotípicas), por lo que se deben emplear paneles amplios de estudio que permitan caracterizar en detalle el fenotipo de los blastos. Existen diferentes guías con recomendaciones sobre los antígenos que se deben estudiar en las leucemias agudas, dirigidos a identificar los blastos y sus posibles subpoblaciones, y caracterizarlos fenotípicamente para ver su grado de maduración y sus posibles aberraciones fenotípicas.

La clasificación fenotípica de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL), que se emplea en la rutina clínica desde hace años, divide las LAL según su línea (B o T)

y las subclasifica según su estadio madurativo. Así, las LAL-B (CD79a citoplasmático+, CD19+) se subdividen en LAL-pro-B (CD10—), LAL-B común (CD10+), LAL-pre-B (IgM en citoplasma) y LAL-B madura (Ig en superficie). Las LAL-T (CD3 citoplasmático+, CD7+) se subdividen en LAL-pro-T (CD7+ en ausencia de otros marcadores T de superficie), LAL-pre-T (CD2+ y/o CD5+), LAL-T cortical (CD1a+) y LAL-T madura (CD3+ en superficie y CD4+ o CD8+).

La clasificación fenotípica de las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) está menos estandarizada, porque son fenotípicamente mucho más heterogéneas y complejas. Este hecho está en relación con las diferentes líneas que se pueden encontrar dentro de la línea mieloide (granulocito, monocito, eosinófilo, basófilo, eritroblastos, megacariocitos, células dendríticas, mastocitos...) y con los numerosos estadios madurativos que coexisten en la médula ósea para cada una de las líneas mieloides. En las LAM es frecuente encontrar varias poblaciones de blastos en diferentes estadios madurativos, lo que hace más compleja su caracterización fenotípica.

El fenotipo es imprescindible para identificar algunos tipos de leucemias agudas, como la LAM mínimamente diferenciada (LAM-M0), la LAM con diferenciación megacariocítica (LAM-M7), las leucemias de células dendríticas y las que se denominan actualmente *leucemias agudas de fenotipo ambiguo*, que incluyen las leucemias muy indiferenciadas (que no tienen ningún marcador específico de línea), y las *leucemias de fenotipo mixto*, que se caracterizan por la expresión simultánea de antígenos específicos de más de una línea celular.

El factor pronóstico más importante en las leucemias agudas son las alteraciones citogenéticas y moleculares, que en muchas ocasiones guían el tratamiento.

Algunas de estas alteraciones genéticas se asocian a fenotipos característicos, lo que permite sospechar su presencia subyacente (**Tabla III**). Esto es especialmente importante en algunos casos en los que se dispone de tratamientos específicos (por ejemplo, en la leucemia con reordenamiento *PML-RARA* o *BCR-ABL1*). El paradigma de la asociación entre fenotipo y citogenética es la leucemia promielocítica aguda (LPA), que se caracteriza por la translocación t(15;17) (*PML-RARA*). La LPA presenta un patrón fenotípico muy característico, con blastos negativos para CD34, HLA-DR, CD11b y CD15, expresión intensa de CD117, mieloperoxidasa y CD33, y expresión débil y heterogénea de CD13. La tinción inmunocitoquímica para *PML* permite identificar el patrón microgranular derivado del reordenamiento y es el método más rápido para este diagnóstico genético. En el caso de las LAL, la leucemia con t(9;22)(*BCR-ABL1*) tiene un patrón fenotípico distintivo que se caracteriza por ser LAL B-común (CD10+), CD34+, expresión débil de CD38 y positiva de forma aberrante para los antígenos mieloides CD66+, CD33+ y/o CD13+.

Por tanto, el estudio fenotípico en las leucemias agudas tiene gran relevancia clínica, ya que indica la línea proliferante y su estadio madurativo, puede hacer sospechar la existencia de alteraciones citogenéticas y moleculares subyacentes, y permite identificar fenotipos anómalos que no se detectan en células normales (aberraciones fenotípicas) y que pueden ser empleados para buscar enfermedad residual tras el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de patologías de origen clonal que cursan con citopenias, cuyo diagnóstico se basa en alteraciones morfológicas ("displásicas") y citogenéticas o moleculares (véase capítulo 15). El inmunofenotipo puede ser de ayuda en algunos

Tabla III. Principales asociaciones entre el perfil fenotípico y entidades clínico-patológicas

Leucemia linfoblástica aguda

- BCR-ABL+: línea B, CD34+, CD10+ (común), CD38 débil, CD66+, CD33+ y/o CD13+
- AF4-MLL: línea B, CD10– (pro-B), CD24–, NG2+, CD15+
- E2A-PBX1: línea B, IgM citoplasmática +, CD34–
- Hiperdiploide: línea B, CD10+ IgM citoplasmática – (común), CD45–, CD123+
- T precursora precoz: línea T (CD7+, CD3 citoplasmático +), CD5–, CD1a–, CD8–, y positivo para ≥ 1 de los siguientes: CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b o CD65

Leucemia mieloide aguda

- Leucemia mieloide aguda no especificada:
 - Megacariocítica: CD61+
 - Dendrítica: CD123 y HLA-DR intenso, CD303+, CD304+
- RUNX1-RUNX1T1: CD19+ y/o CD56+
- PML-RARA: CD34–, HLA-DR–, CD11b–, MPO++, CD117+, CD33++
- CBFβ-MYH11: mielomonocítica +, CD2+
- RBM15-MKL1: CD45–, HLA-DR–, CD61+
- NPM1 mutada: CD34–, HLA-DR±, CD56±

Síndromes linfoproliferativos B (CD19+, restricción de cadena ligera)

Típicamente CD5 positivos:

- Leucemia linfática crónica: pan B débil¹, CD23+, CD200+, CD43+
- Linfoma de células del manto: pan B normal, CD23–, CD200–, CD43±, CCND1+

Típicamente CD5 negativos:

- Linfoma folicular: pan B normal, CD10+, CD43–, bcl-2+
- Linfoma de Burkitt: pan B normal, CD10+, CD43– o +, bcl-2–
- Tricoleucemia: FSC/SSC elevado, pan B normal, CD103+, CD25+, CD11c+
- LELV²: pan B normal, CD103–, CD25–, CD11c+
- Linfoma de cavidades: pan B–, CD38+, EMA+, CD30+
- Leucemia de células plasmáticas: pan B–, CD45–, CD19–, CD38+, CD138+

Síndromes linfoproliferativos T (CD3+ de membrana o citoplasma, antígenos de inmadurez negativos)

- Leucemia prolinfocítica T: CD7++, CD4+, TCR αβ+, NK–
- Síndrome de Sézary: CD7–, CD26–, CD4+, TCR αβ+, NK–
- Leucemia de linfocitos granulares: CD8+, NK+, TCR αβ o TCR gd
- Linfoma anaplásico: fenotipo T o nulo, CD30+, granzima B+, CD246+ o –

Los signos + y – indican que el antígeno es generalmente positivo o negativo en dicha entidad.

1. Pan B: CD20, CD22, CD79b, inmunoglobulinas de superficie. 2. Linfoma esplénico con linfocitos vellosos.

casos de especial dificultad diagnóstica, pero actualmente no forma parte de la rutina de estudio en estas enfermedades. Los hallazgos fenotípicos más frecuentes son el incremento en el número de células inmaduras (CD34+), las alteraciones

en los patrones normales de expresión en la diferenciación mieloide y eritroide, y la expresión en células mieloides de antígenos asociados a las líneas linfoides T y NK (CD7, CD56). Algunas de estas anomalías se evidencian con pruebas re-

lativamente sencillas, como la tinción inmunohistoquímica de la biopsia medular con CD34 o la cuantificación de estas células por CF. En cambio, el análisis de las alteraciones en los patrones de diferenciación es más complejo y actualmente no está del todo estandarizado.

Síndromes linfoproliferativos

Los síndromes linfoproliferativos son la patología maligna hematológica más frecuente y su incidencia aumenta con la edad. Se clasifican según su línea en B, T y NK, y se subclasifican en función de la clínica, la morfología y la histología, así como las alteraciones citogenéticas (véanse capítulos 16 y 18). Clínicamente se pueden identificar dos formas de presentación: la leucémica y la linfomatosa. En las formas leucémicas el fenotipo generalmente se estudia por CF y en las linfomatosas por IHQ, aunque el empleo de la CF en biopsias disgregadas ha aumentado significativamente en los últimos años.

La IHQ permite predecir la presencia de traslocaciones citogenéticas definitorias de entidad gracias al empleo de anticuerpos específicos que detectan la proteína resultado de la traslocación. Así, la IHQ tiene un papel muy importante en el diagnóstico del linfoma de la célula del manto (LCM) por la expresión de ciclina D1, del linfoma folicular (LF) por la expresión de bcl-2 en las células B del centro germinal, del linfoma anaplásico ALK positivo, o de la tricoleucemia gracias a la identificación de la forma mutada V600E de la proteína que codifica el gen *BRAF*.

En el caso de los síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica, la CF es la primera herramienta para el diagnóstico, ya que permite identificar los linfocitos presentes en la muestra y si tienen características fenotípicas de

clonalidad. En los síndromes linfoproliferativos crónicos B (SLPCB) la clonalidad se determina por el marcaje de cadenas ligeras (kappa y lambda), que demuestra restricción a una de ellas o ausencia de ambas. Una vez identificada la población clonal, se emplean paneles amplios de anticuerpos, donde CD5, CD10, CD20, CD23 y CD200 tienen un papel importante y permiten definir el fenotipo leucémico y asociarlo a cada una de las entidades clínico-patológicas de línea B (**Tabla III**). Los SLPCB que típicamente expresan CD5 son la leucemia linfática crónica (LLC) y el LCM, siendo el resto de síndromes linfoproliferativos típicamente CD5 negativos. La expresión débil de CD20 y la positividad para CD23 y CD200 diferencian la LLC del LCM, que es CD20 intenso, y CD23 y CD200 negativo. El LF es típicamente CD10 positivo, aunque su expresión disminuye al salir del centro germinal y puede ser negativo en la sangre periférica. La tricoleucemia se caracteriza por expresar CD103, CD25, CD11c, CD200 y CD123. El resto de SLPCB no tienen un fenotipo diferencial característico y el diagnóstico final se obtiene con la integración de otros datos. Los SLPCB derivados de los estadios más terminales de la diferenciación (linfoma plasmablastico y linfoma de cavidades) tienen un fenotipo cercano a la célula plasmática con pérdida de CD20 y de cadenas ligeras de superficie, y expresión de CD30 y otros marcadores aberrantes como el antígeno epitelial de membrana.

En la LLC, que es la neoplasia hematológica más frecuente, el fenotipo permite además identificar pacientes con mayor riesgo de progresión si los linfocitos clonales expresan CD38, ZAP-70 o CD49d.

El linfoma de Hodgkin se origina en un linfocito B maduro, observándose pocas células atípicas en el ganglio, que revela un contexto rico en linfocitos T y

eosinófilos. El fenotipo por IHQ muestra negatividad para CD45 y antígenos B y T, con positividad para CD30, CD15 y EBV. Actualmente no existen métodos estandarizados para el diagnóstico del linfoma de Hodgkin por CF.

Los síndromes linfoproliferativos crónicos T (SLPCT) son infrecuentes y pueden tener su origen en linfocitos T CD4, T CD8, o T $\gamma\delta$. En los SLPCT el fenotipo no es tan eficaz para asegurar la clonalidad como en los SLPCB, ya que no se dispone de una herramienta tan simple como la restricción de cadenas ligeras. Mediante CF se pueden estudiar las regiones variables del receptor de células T (RCT), que pueden revelar la existencia de una población clonal, pero en la práctica clínica se emplean poco, ya que resulta más rentable confirmar la existencia de clonalidad T mediante biología molecular. En la mayoría de las ocasiones, la identificación de una población clonal T se basa en que presentan patrones fenotípicos que no aparecen en linfocitos T normales. Así, se observan con frecuencia aberraciones antigénicas por pérdida, infraexpresión o sobreexpresión de antígenos pan T (CD3, CD2, CD5 y CD7), y se debe descartar la presencia de una neoplasia inmadura cuando el CD3 de membrana es negativo. Además, algunas de estas alteraciones también se encuentran en procesos reactivos, lo que puede complicar el diagnóstico inmunofenotípico de los SLPCT.

La leucemia prolinfocítica crónica, el síndrome de Sézary y la leucemia linfoma T del adulto se originan en linfocitos CD4, el linfoma angioinmunoblástico en la población CD4 *helper* folicular y la leucemia de linfocitos grandes granulares preferentemente en la población CD8. Algunas de estas entidades presentan rasgos fenotípicos característicos, como la pérdida de expresión de CD7 y CD26 en el síndrome de Sézary, la expresión

intensa de CD25 en la leucemia linfoma T del adulto y de CD7 en la leucemia prolinfocítica T (**Tabla III**).

Los síndromes linfoproliferativos crónicos de células *natural killer* (NK) son muy infrecuentes en nuestro medio. El fenotipo nos permite identificar el origen NK (CD3⁻, CD56⁺/CD16⁺), aunque la demostración de clonalidad en las células NK es difícil tanto por fenotipo como por biología molecular. No obstante, si se observa negatividad o restricción de antígenos KIR por fenotipo, se puede sospechar clonalidad. En las mujeres se emplea el test Humara (inactivación del cromosoma X) para demostrar clonalidad en las células NK. La mutación de *STAT3* también permite demostrar la clonalidad en un subgrupo de estos pacientes. Los SLPCT NK agresivos (leucemia NK agresiva y linfoma T/NK nasal) expresan antígenos de citotoxicidad (granzima B y TIA1) y positividad para EBV, que se demuestran en las tinciones inmunohistoquímicas.

Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas

Las discrasias de células plasmáticas se caracterizan por la presencia en suero y/u orina de un pico monoclonal de inmunoglobulinas que secretan las células plasmáticas clonales. Estas enfermedades se estudian generalmente mediante CF. La célula plasmática de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y del mieloma múltiple (MM) tiene un fenotipo similar. Las células plasmáticas clonales retienen los marcadores característicos de célula plasmática (CD138 y CD38 intenso), pero presentan diferencias fenotípicas respecto a las normales, como la pérdida de expresión de CD45 y CD19, la expresión débil de CD81 y CD27, o la expresión de CD56 y CD117. Además, se puede confirmar clonalidad analizando la restricción de cadena lige-

ra intracitoplasmática. Aunque en la gran mayoría de los casos de MM se pueden detectar células plasmáticas clonales en la sangre periférica, existen formas más agresivas con importante expresión periférica denominadas *leucemias de células plasmáticas*, que conllevan un pronóstico adverso y que con frecuencia presentan negatividad para CD56.

En la amiloidosis primaria se pueden identificar en la médula ósea células plasmáticas clonales que presentan características fenotípicas similares a las células plasmáticas del MM. Sin embargo, en la macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), el fenotipo de las células plasmáticas clonales es más parecido al de las células normales.

En las discrasias de células plasmáticas es importante también valorar, dentro del compartimento total de células plasmáticas de la médula ósea, la fracción de células plasmáticas normales y patológicas. En el MM, la gran mayoría de las células plasmáticas corresponde a células mielomatosas, mientras que la fracción de células plasmáticas normales es mayor en las GMSI.

Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica es una enfermedad poco frecuente que cursa con manifestaciones extrahematológicas y que, en general, presenta poca infiltración medular. Los mastocitos se identifican por la granularidad elevada y la expresión intensa de CD117. En la mastocitosis sistémica son característicamente CD25 y/o CD2 positivos, lo que constituye un criterio diagnóstico menor de esta enfermedad. El fenotipo atípico se puede identificar por IHQ de la biopsia ósea, donde se identifican las células de morfología atípica, o por CF de alta sensibilidad, ya que la frecuencia de mastocitos en la médula ósea es muy baja.

Infiltración de la médula ósea por enfermedades no hematológicas

La médula ósea puede estar infiltrada por metástasis de tumores no hematológicos. Las células son negativas para el antígeno leucocitario común (CD45), pero pueden presentar positividad para antígenos presentes en células hematológicas como CD7, CD57, CD56 y CD117, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. El empleo de anticuerpos frente a citoqueratina facilita el diagnóstico de infiltración por tumores de estirpe epitelial.

Enfermedad residual y análisis de células infrecuentes

La CF permite un análisis multiantigénico a nivel unicelular, y tiene la capacidad de analizar un número muy elevado de células en muy pocos minutos. Estas características la convierten en una técnica muy útil para identificar y caracterizar células poco frecuentes, tanto normales como patológicas.

Los métodos que se emplean para la detección y cuantificación de células malignas tras tratamiento ("enfermedad mínima residual") son la biología molecular y la CF multiparamétrica de alta sensibilidad. El estudio de enfermedad mínima residual mediante CF se emplea en diferentes neoplasias hematológicas y se ha demostrado como un factor de mal pronóstico en pacientes con leucemia aguda, LLC, LCM, LF, tricoleucemia y MM. Además, recientemente se están incorporando los resultados de enfermedad residual en la definición de respuesta al tratamiento en leucemias agudas, LLC y MM.

La estrategia empleada para este análisis se basa en el conocimiento del fenotipo de las células normales y sus patrones de maduración, y de las alte-

raciones fenotípicas que presentan las células neoplásicas (sobrexpresión, infraexpresión y coexpresión anómala de antígenos), que permiten identificarlas y diferenciarlas de las células normales, incluso si están presentes en una frecuencia muy baja. Para detectar y cuantificar enfermedad mínima residual se diseñan combinaciones de anticuerpos que incluyen antígenos específicos de línea celular para identificar las células de interés (CD19 para los linfocitos B, CD3 o CD7 para la línea T, CD34 y/o CD117 para las LMA y CD38 y CD138 para el MM), y otros antígenos dirigidos a identificar las aberraciones fenotípicas presentes en la neoplasia que se está estudiando y que discriminan células normales y patológicas.

La sensibilidad que se puede alcanzar mediante CF en el estudio de enfermedad mínima residual depende fundamentalmente de las características de los citómetros (a mayor número de fluorocromos, mejor discriminación de subpoblaciones) y del número de células analizadas. Con los citómetros clínicos actuales (ocho colores) se puede alcanzar una sensibilidad de 10^{-5} . Las características fenotípicas de la enfermedad pueden influir en la sensibilidad, que será óptima cuando no se superpongan poblaciones infrecuentes de células normales. Además, la especificidad de los estudios de enfermedad residual se puede ver afectada por cambios fenotípicos inducidos por el tratamiento, por el uso de anticuerpos monoclonales en el esquema de tratamiento o por la recaída a partir de una subclona mínima al diagnóstico. A diferencia de la biología molecular, que centra su análisis en la alteración genética del ácido desoxirribonucleico (ADN) o del ácido ribonucleico (ARN) que extrae de las células totales que componen la muestra, el inmunofenotipo por CF permite identificar las di-

ferentes poblaciones celulares que componen la muestra y valorar si el fenotipo es normal, pudiendo, por tanto, identificar la presencia de clonas anómalas diferentes a las identificadas en el momento del diagnóstico.

Aunque la estrategia clásica de estudio de enfermedad mínima residual por inmunofenotipo se basa en conocer el fenotipo de la población maligna al diagnóstico, se están haciendo avances en el diseño de combinaciones multiantigénicas que son enfermedad-específicas en vez de paciente-específicas. En este sentido, se han descrito combinaciones para LLC y MM que no requieren conocer el fenotipo inicial, y se está trabajando en la aplicación de esta estrategia en otras enfermedades.

Análisis de líquidos biológicos

Las enfermedades hematológicas pueden infiltrar territorios extramedulares como las meninges, la pleura, el peritoneo, el mesenterio, el pericardio, los testículos, la piel y el humor vítreo, y que dan lugar a derrames y tumores. El análisis de líquidos biológicos mediante CF proporciona mucha información, especialmente en los casos en los que el volumen de líquido obtenido por punción es escaso e hipocelular. El estudio fenotípico puede ser dirigido si se conoce el fenotipo de la enfermedad de base, o se puede realizar un fenotipo de cribado con antígenos para las diversas líneas hematopoyéticas que incluya la identificación de las principales subpoblaciones T (CD4 y CD8) y B (cadena kappa y lambda) y un marcaje subsiguiente según estos resultados.

De especial importancia es el estudio del líquido cefalorraquídeo en los pacientes con linfomas B agresivos, en los que la CF se ha convertido en el método de elección en el cribado de infiltración del sistema nervioso central.

Aplicaciones transversales

La CF tiene otras aplicaciones que, por el parámetro analizado, son transversales en pacientes con diferentes hematopatías.

Así, el tratamiento de pacientes con enfermedades malignas puede incluir la realización de un trasplante de precursores hematopoyéticos (autólogo o alogénico), y la CF es el método de elección para cuantificar los progenitores hematopoyéticos CD34+. En la gran mayoría de los casos la obtención de células CD34+ se realiza de sangre periférica, y mediante citometría es posible predecir, en función de su número, si la aféresis será exitosa.

Una vez obtenida la aféresis, se cuantifican las células CD34+ para asegurar que se infundirá un número suficiente de progenitores que garantice la reconstitución hematopoyética tras el trasplante.

En la misma categoría se situaría el estudio de poblaciones linfocitarias en situaciones de inmunosupresión, como el recuento de linfocitos CD4 en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, que se emplea como evaluación pronóstica y monitorización de la respuesta al tratamiento, o el estudio de poblaciones linfocitarias en pacientes sometidos a trasplante o tratados con determinados fármacos, lo que puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

Bibliografía general

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's essential haematology. 7ª ed. Wiley Blackwell; 2016.
- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology, basic principles and practice. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2013.
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2016.
- Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, et al. Williams Hematology. 9ª ed. Londres: McGraw-Hill; 2015.
- Malempati S, Joshi S, Lai S, Braner DAV, Tegetmeyer K. Bone marrow aspiration and biopsy. *N Engl J Med*. 2009;361:e28.
- Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Moraleda JM. Hematología. 2ª ed. Madrid: Luzán 5; 1996.
- Moraleda JM. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
- San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología: manual básico razonado. 4ª ed. Madrid: Elsevier España; 2015.
- Sanz-Alonso MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. 5ª ed. Molins del Rei: Editorial Escofet Zamora; 2015.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.

PÁGINAS WEB DE INTERÉS

<http://www.sehh.es/es/>
<http://www.ash-sap.org>
<http://asheducationbook.hematologylibrary.org>
<http://www.hematology.org/>
<http://www.nccn.org>
<http://www.pathguy.com/lectures/spleen.htm>
<http://www.seth.es>
<http://www.sets.es/>
<http://www.uptodate.com>
<http://www.cdc.gov/ncbddd/blooddisorders/>
<http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/TALLID1374.html>

Bibliografía seleccionada por capítulos

CAPÍTULO 1. Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función

- Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a Human perspective. *Cell Stem Cell*. 2012;10:120-36.
- Eaves C. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood*. 2015(17):2605-13.
- Krause DS, Scadden DT. A hostel for the hostile: the bone marrow niche in hematologic neoplasms. *Haematologica*. 2015;100(11):1376-87.
- Mendelsshon A, Frenette PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. *Nat Med*. 2014;20(8):833-46.
- Mendez-Ferrer S, Scadden DT, Sanchez-Aguilera A. Bone marrow stem cells: current and emerging concepts. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1335:32-44.

CAPÍTULO 2. Anemia: concepto, clínica y clasificación

CAPÍTULO 3. Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas

- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338-47.
- Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005;353:498-507.
- Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:653-70.
- Bunn HF. Approach to the anemias. En: Goldman L, Schafer AI, editores. *Goldman's Cecil Medicine*. 25ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. Cap. 158.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015: 8-13.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1324-31.

- Escribano L, Álvarez-Twose I, Moraleda JM. Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 53-74.
- Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:14-18.
- Hernández García MT, Hernández Nieto L. Anemia. Generalidades. En: Sanz MA, Carreras E, editores. *Manual práctico de Hematología Clínica*. 5ª ed. Molins del Rei: Escofet Zamora; 2015. p. 1-8.
- Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326-33.
- Kassebaum NJ, Jasraria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
- Poggiali E, Migone de Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):12-7.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al.; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbopoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010;116:4045-59.
- Sánchez-Salinas A, García-Hernández AM, Moraleda JM. Anemia: concepto. Clínica. Clasificación. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 35-52.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Hematol*. 2013;161(5):639-48.

CAPÍTULO 4. Anemia megaloblástica

- Blanquer M, Gómez-Espuch J, Moraleda JM. Anemia megaloblástica En: Moraleda

- JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 75-92.
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112:2214-21.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica*. 2006;91:1506-12.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21:113-30.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-60.
- CAPÍTULO 5. Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas**
- Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King M-J. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol*. 2011;156:37-49.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
- Cedena MT, Gilsanz F. Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 93-110.
- Del Orbe R, Arrizabalaga B, De la Hoz AB, et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):629-38.
- Grupo de Trabajo de HPN de la SEHH. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de la HPN. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/2605-guias-de-consenso-sobre-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-hpn-actualizacion-2014.html> [último acceso: Dic 2016].
- Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
- King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al; International Council for Standardization in Hematology. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(3):304-25.
- Korakolva P, Van Solinge WW, Van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia – pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):388-97.
- Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol*. 2011;153:709-20.
- Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):373-93.
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev*. 2007;21:267-83.
- Salido E, Cabañas V, Moraleda JM. Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicine – Programa de formación médica continuada acreditado*. 2016;12(20):1135-41.
- Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(6):278e1-278e7.
- CAPÍTULO 6. Hemoglobinopatías. Talasemias**
- Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:456-62.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324-31.
- Fiel JJ, Vichinsky EP, DeBaun MR. Overview of the management and prognosis of sickle cell disease. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-sickle-cell-disease?source=search_result&search=Overview+of+-

Bibliografía

- the+management+and+prognosis+of+sickle+cell+disease&selectedTitle=1~150 [última actualización: 30 Sep 2016; último acceso: Dic 2016].
- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012; 379(9813): 373-83.
- Higgs DR. The molecular basis of α -thalassaemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):1-15.
- Hoban MD, Orkin SH, Bauer DE. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):839-48.
- Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. β -thalassaemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7):1-15.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-Based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines> [último acceso: Dic 2016].
- Telen M. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):818-9.
- Thein SL. The molecular basis of β -thalassaemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):1-24.
- Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease?source=search_result&search=Overview+of+the+clinical+manifestations+of+sickle+cell+disease&selectedTitle=1~150 [última actualización: 11 Jul 2016; último acceso: Dic 2016].
- Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016; 127(7):801-9.
- autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):681-91.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
- Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015;125(21):3223-9.
- Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):635-42.
- Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:87-93.
- Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune haemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116:1831-8.
- Leger RM, Arndt PA, Garratty G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology*. 2014;30(2):85-94.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(6): 607-18.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev*. 2008;22:1-15.

CAPÍTULO 8. Inmunohematología. Grupos sanguíneos

- Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood*. 2009;114:248-56.
- Brinc D, Lazarus A. Mechanisms of anti-D action in the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:185-91.
- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice guidelines from the AABB red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-35.
- Corral M, López Corral L. Grupos sanguíneos. Anemias hemolíticas por aloanticuerpos. Enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 153-66.

CAPÍTULO 7. Anemias hemolíticas extracorporales o extrínsecas

Barcellini W. Current treatment strategies in

- Daniels G, Castilho L, Flegel WA, et al.; International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens. International Society of Blood Transfusion Committee on terminology for red blood cell surface antigens: Macao report. *Vox Sang*. 2009;96:153-6.
- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Documento de consenso de la SETS y la SEGO para la prevención de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. Marzo, 2008.
- CAPÍTULO 9. Insuficiencias medulares. Aplasia medular**
- Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol* 2015; 101: 527-35.
- Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options. *Blood*. 2013; 122(22):3561-7
- Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016; 128(3): 337-347.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120(6):1185-96
- Townsend DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;124(18):2775-2783.
- Vallejo C. Aplasia medular. En: Manual de índices diagnósticos y pronósticos en hemopatías. 2ª ed. Ambos Marketing Services; 2015. p. 9-20.
- Vallejo C. Aplasia medular adquirida. En: Carreras E, editor. Manual de trasplante hematopoyético. 5ª ed. Molins del Rei: Escofet Zamora; 2016.
- Vallejo C. Insuficiencias medulares: aplasia medular adquirida. En: Sanz MA, Carreras E, editores. Manual práctico de Hematología Clínica. 5ª ed. Molins del Rei: Escofet Zamora; 2015. p. 103-14.
- Vallejo C. Insuficiencias medulares. Aplasia medular. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 167-80.
- Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2015;373:35-47.
- Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013:76-81.
- CAPÍTULO 10. Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis**
- Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):279-88.
- Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:501-15.
- Fuster JL, Moraleda J. Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 181-98.
- Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014;124(8):1251-8.
- Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:344-50.
- Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-11.
- Wolach B, Gavrieli R, Roos D, Berger-Achituv S. Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):454-66.
- Capítulo 11. Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas**
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012;481(7382):506-10.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid

Bibliografía

- leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52.
- Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53-61.
- Figuera A, Arranz E. Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 199-236.
- Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41.
- Grove CS, Vassiliou GS. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Dis Model Mech*. 2014;7(8):941-51.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241-7.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-98.
- Juliussen G, Lazarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890-9.
- Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(5):767-74.
- Paietta E. Should minimal residual disease guide therapy in AML? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(2-3):98-105.
- Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(9):900-1.
- Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.
- Swaminathan S, Klemm L, Park E, et al. Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Immunol*. 2015;16(7):766-74.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2059-74.
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013; 339(6127):1546-58.
- CAPÍTULO 12. Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica**
- CAPÍTULO 13. Policitemia vera**
- CAPÍTULO 14. Mielofibrosis primaria. Trombocitemia esencial**
- Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis and treatment. *Ann Rev Med*. 2009;60:233-45.
- Alvarez-Larrán A, Besses C. Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(4):319-23.
- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Treatment of essential thrombocythemia. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(6):260-4.
- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-10.
- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015 ;385(9976):1447-59.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6):872-84.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloprolife-

- rative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-84.
- Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol*. 2016;91(4):430-3.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of the European LeukemiaNet conference. *Blood*. 2009;113:4829-33.
- Beer P, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 621-8.
- Besses C, Alvarez-Larrán A. How to treat essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16 Suppl:S114-23.
- Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(24):3714-9.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2009;113:2895-901.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-42.
- Chen AT, Prchal JT. JAK2 kinase inhibitors and myeloproliferative disorders. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(2):110-6.
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112:4808-17.
- Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, with agent, and how? *Blood*. 2014;124(24):3529-37.
- Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149(3): 352-75.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370:342-50.
- Kalmanti L, Saussele S, Laussek M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015;29(5):1123-32.
- Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia*. 2008;22:1813-7.
- Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Ann Rev Med*. 2009;60:293-306.
- Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin*. 2012;26:267-83.
- Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(5):297-302.
- Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;112:2190-8.
- Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:115-21.
- Moraleda JM, Hernández Navarro F. Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 237-56.
- Moraleda JM, Rosique P. Policitemia Vera. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 256-65.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391-405.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994-1004.

Bibliografía

- Radich JP. Chronic myeloid leukemia 2010: Where are we now and where can we go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;122-8.
- Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016; 128(20): 2403-14.
- Shiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007;357(3):258-65.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(16):2507-13.
- Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014;28(7):1407-13.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:14-22.
- Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015(1):98-105.
- Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Gresshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426-35.
- CAPÍTULO 15. Síndromes mielodisplásicos. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas**
- Arber DA, Hasserjian RP. Reclassifying myelodysplastic syndromes: what's in the new WHO and why. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015: 294-8.
- Arenillas L, Calvo X, Luño E, et al. Considering bone marrow blasts form non-erythroid cellularity improves the prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3284-92.
- Bernal T, Martínez Cambor P, Sánchez García J, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia*. 2015;29(9):1875-81.
- Chamseddine AN, Jabbour E, Kantarjian HM, Bohannon ZS, García-Manero G. Unraveling myelodysplastic syndromes: Current knowledge and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(1):4.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO guidelines working group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii57-69.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89.
- Kim-Hien TD, Tyner JW. What's different about atypical CML and chronic neutrophilic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:264-71.
- Nomdedeu M, Calvo X, Pereira A, et al; Spanish Group of Myelodysplastic Syndromes. Prognostic impact of chromosomal translocations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia patients. A study by the Spanish group of myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):322-7.
- Ramos F, Robledo C, Izquierdo García FM, et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Onco-target*. 2016;7(21):30492-503.
- Salido E, Cabañas-Perianes V. Síndromes mielodisplásicos. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 281-304.
- Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125(12):1857-65.
- Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes. *Ann Rev Med*. 2010;61:345-58.
- Valcárcel D, Sanz G, Ortega M, et al. Use of newer prognostic indices for patients

with myelodysplastic syndromes in the low and intermediate-1 risk categories: a population-based study. *Lancet Hematol.* 2015;2(6):e260-6.

CAPÍTULO 16. Síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica. Leucemia linfocítica crónica

Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:145-62.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111:5446-56.

Jain N, O'Brian S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood.* 2015;126(4):463-70.

Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. *Blood.* 2011;117:2764-74.

Moraleda JM, Tomas JF. Síndromes linfoproliferativos. Leucemia linfática crónica. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 305-30.

Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature.* 2011;475(7354):101-5.

Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current therapy and new directions in the treatment of hairy cell leukemia: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2:123-9.

Stilgenbauer S. Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:368-77.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-90.

Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2016;127:3142-53.

Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood.* 2015; 126(4):471-7.

CAPÍTULO 17. Linfoma de Hodgkin

Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood.* 2016; 127(3):287-95.

Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53:155-64.

Engert A, Raemaekers J. Treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53:166-70.

Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood.* 2014;124(23):3356-64.

Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53:148-54.

Hartmann S, Doring C, Jakobus C, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma—endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS One.* 2013;8(11):e78812.

Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:15-27.

Moraleda JM, Rubio A. Linfoma de Hodgkin. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 331-52.

Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53: 171-9.

Von Trescow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53:180-5.

Younes A, Ansell S. Novel agents in the treatment of Hodgkin's lymphoma: Biological basis and clinical results. *Semin Hematol.* 2016;53:186-9.

Capítulo 18. Linfomas no Hodgkin

Arranz R. Linfomas no Hodgkin. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 353-88.

Armitage JO, Vose J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26:4124-30.

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015;125(1):48-55.

Cheson B, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489-96.

Cheson BD, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-67.

Hagood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(1):17-25.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-65.

Kahl SB, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2016;127(17):2055-63.

Kuruwilla J. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(17):2093-100.

Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1417-29.

Maloney D. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2012;366:2008-16.

Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1803-11.

Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110:3507-16.

Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biological heterogeneity. *Blood*. 2015;125:22-32.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.

Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood*. 2016;127(17):2064-71.

Whittaker S, Hope R, Prince M. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*. 2016;127(25):3142-53.

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.

CAPÍTULO 19. Discrasias de

células plasmáticas. Gammopatías

monoclonales. Mieloma múltiple

CAPÍTULO 20. Macroglobulinemia de

Waldenström y otras gammopatías

monoclonales. Amiloidosis

Alegre A, Aguado B. Macroglobulinemia de Waldenström y otras gammopatías monoclonales. Amiloidosis. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 411-22.

Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114:2068-76.

Bianchi G, Anderson Harris NL, Sohani AR. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology*. 2014; 28:45-53.

Blade J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010;115:3655-63.

Castillo JJ, García-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and

- initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016; 175(1):77-86.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:287-94.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1319-31.
- Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1054-81.
- Heher EC, Goes NB, Spitzer TR, et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood*. 2010;116:1397-404.
- Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016; 17:e328-e346.
- Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the 8th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128(10):1321-8.
- Ludwig H, San Miguel JF, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014; 28(5):981-92.
- Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev*. 2015;29(6):387-403.
- Montserrat J, Moraleda JM. Discrasias de células plasmáticas. Gammopatías monoclonales. Mieloma múltiple. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 389-410.
- Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015; 125:3076-84.
- Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia*. 2014; 28(3):525-42.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-60.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548.
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3069-75.
- Stewart KA, Richardson PG, San Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009;114:5436-43.
- Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(9):826-33.

CAPÍTULO 21. Patología del sistema mononuclear fagocítico

CAPÍTULO 22. El bazo. Esplenomegalias. Hiperesplenismo

- Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26-35.
- Auffray C, Sieweke MH, Geissman F. Blood monocytes: development, heterogeneity and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Med*. 2009;27:669-92.
- Bickenbach KA, Gonen M, Labow DM, et al. Indications for and efficacy of splenectomy for haematological disorders. *Br J Surg*. 2013;100:794-800.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011;378(9785):86-97.
- Emile JF, Abia O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-81.
- Feliu E, Moraleda JM. El bazo. Esplenomegalias. Hiperesplenismo. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 443-54.

Bibliografía

- Haroche J, Ablan O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:571-8.
- Howard JE, Dwivedi RC, Masterson L, Jani P. Langerhans cell sarcoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:320-31.
- Jhonson BA, Dajnoki A, Bodamer O. Diagnosis of lysosomal storage disorders: Gaucher disease. *Curr Protoc Hum Genet*. 2014;82:17.15.1-6.
- La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:190-6.
- Merad M, Manz MG. Dendritic cell homeostasis. *Blood*. 2009;113:3418-27.
- Rodeghiero F, Riggeri M. Short and long-term risks of splenectomy for benign hematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol*. 2012;158(1):16-29.
- Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):81-92.
- Tomás JF, Moraleda JM. Patología del sistema mononuclear fagocítico. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 423-42.
- Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:178-83.
- William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*. 2007;12: 89-98.
- Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118:1463-71.
- Kaplow R, Iyere K. Recognizing and preventing tumor lysis syndrome. *Nursing*. 2016;46(11):26-32.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer*. 2008;113:1933-52.
- Leonard JP, Martin P. Novel agents for follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:255-8.
- Morton LM, Saber W, Baker KS, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Subsequent Neoplasms Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Sep 12. pii: S1083-8791(16)30331-7.
- Ng SY, Abramson JS. Chemotherapy-sparing treatment strategies for follicular lymphoma: current options and future directions. *Curr Opin Hematol*. 2016; 23(4):371-6.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600-13.
- Terme M, Ulrich E, Delahaye N, Chaput N, Zitvogel L. Natural killer cell directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nature Immunol*. 2008;9:486-94.
- Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. *Transfusion*. 2016;56(10):2627-30.
- Vázquez L, Moraleda JM. Tratamiento con quimioterapia. *Terapéutica de soporte*. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 455-480.
- Capítulo 23. Tratamiento con quimioterapia. Terapéutica de soporte**
- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):381-6.
- Capítulo 24. Trasplante de progenitores hematopoyéticos**
- Asri A, Sabour J, Atashi A, Soleimani M. Homing in hematopoietic stem cells: focus on regulatory role of CXCR7 on SDF1a/CXCR4 axis. *EXCLI J*. 2016;15:134-43.
- Bevans M, El-Jawahri A, Tierney DK, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initia-

- tive: Consensus Recommendations for Patient-Centered Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;19:S1083-8791.
- Boieri M, Shah P, Dressel R, Innigjerdigen M. The role of animal models in the study of hematopoietic stem cell transplantation and GvHD: A historical overview. *Front Immunol*. 2016;7:333.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol*. 2016;23:530-5.
- Childhood Hematopoietic Cell Transplantation (PDQ®). Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Published online: September 23, 2016. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).
- Clark CA, Savani M, Mohty M, Savani BN. What do we need to know about allogeneic hematopoietic stem cell transplant survivors? *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51:1025-31.
- Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;3:S1083-8791.
- Elsavvy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1283-300.
- Fedele R, Salooja N, Martino M. Recommended screening and preventive evaluation practices of adult candidates for hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16(11):1361-72.
- Gea-Banacloche J, Komanduri K, Carpenter P, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: the Immune Dysregulation and Pathobiology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;14: S1083-8791.
- Goyal G, Gundabolu K, Vallabhajosyula S, Silberstein PT, Bhatt VR. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016;7:131-41.
- Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M. One million haematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100.
- Hsu YM, Cushing MM. Autologous stem cell mobilization and collection. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:573-89.
- Kelsey PJ, Oliveira MC, Badoglio M, Sharrack B, Farge D, Snowden JA. Haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: From basic science to clinical practice. *Curr Res Transl Med*. 2016;64:71-82.
- Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:702-9.
- Li Pira G, Biagini S, Cicchetti E, et al. Immunoselection techniques in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:356-63.
- Locatelli F, Merli P, Strocchio L. Transplantation for thalassemia major: alternative donors. *Curr Opin Hematol*. 2016; 23:515-23.
- Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological basis of bone marrow failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:362.
- Moraleda JM, Iniesta F, Sánchez-Salinas A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Moraleda JM, editor. *Pregado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 481-516.
- Morin-Zorman S, Loiseau P, Taupin JL, Caillet-Zucman S. Donor-specific anti-hla antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;12(7):307.
- Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing busulfan-based conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1915-25.

Bibliografía

- Parmesar K, Raj K. Haploidentical stem cell transplantation in adult haematological malignancies. *Adv Hematol.* 2016; 2016:3905907.
- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977;49:511-33.
- Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491-6.
- Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica.* 2016;101:680-7.
- Widman A, Reshef R. Precision in donor selection: Identifying ideal stem-cell donors through their T cells. *Exp Hematol.* 2016;44:1020-3.
- Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2016;43:3-12.

Capítulo 25. Fisiología de la hemostasia

Capítulo 26. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia

- Chitlur M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders. *Thromb Res.* 2012;130(1):1-6.
- Hoffman R, Furie B, Benz EJ, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ. Hematology, basic principles and practice. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier Churchill Livingstone; 2013.
- Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science.* 2010;328: 562-4.
- Nachman R, Shahin R. Platelets, petechiae and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med.* 2008;359:1261-70.
- Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11(4):288-300.
- Witt SM, Verdoodt R, Cosemans JM, Heemskerk JW. Insights into platelet-based control of coagulation. *Thromb Res.* 2014; 133 Suppl 2:S139-48.

Capítulo 27. Trastornos de la hemostasia primaria

- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010; 61:77-90.
- Batlle J, López-Fernández MF, Pérez-Rodríguez A. Classification of von Willebrand Disease. En: Federici AB, Lee CA, Berntorp EE, editores. *Von Willebrand's Disease: basic and clinical aspects.* Londres: Wiley-Blackwell; 2011.
- Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost.* 2015; 115(1):40-50.
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547-54.
- Farzana AS, Abrams CS. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.
- George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2009;94:759-62.
- Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet response with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results for phase 2 study. *Br J Hematol.* 2016;172:262-73.
- Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *Tromb Haemost.* 2011;9(Suppl 1):76-91.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115:168-86.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112:11-8.
- Sanz MA, Vicente V, Fernández A, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia immune primaria. *Med Clin (Bar).* 2012;138(9):261.e1-e17.
- Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.

Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;191-207.

Capítulo 28. Enfermedades congénitas de la coagulación

Capítulo 29. Trastornos adquiridos de la coagulación

Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;41-7.

Carr, ME Jr, Tortella, B. Emerging and future therapies for hemophilia. *J Blood Med*. 2015;6:245-55.

Chaturvedi S, McCrae. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;53-60.

Franchini M, Mannucci PM. Acquired hemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost*. 2013;110:1114-20.

García F, Batlle J. Enfermedades congénitas de la coagulación. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 575-86.

Giannakopoulos B, Krillis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009;114:2020-30.

Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014;370:847-59.

Margaritis P, High KA. Gene therapy in hemophilia; going for cure? *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):324-6.

Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-44.

Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125(13):2052-61.

Pipe SW. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:203-9.

Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:13-126.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoen EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(1):e1-e47.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-56.

Capítulo 30. Enfermedad tromboembólica

Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.

Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:53-60.

Dahlbäck. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112:19-27.

Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938-49.

Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecomberri R, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134:774-82.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.

Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1327-38.

CAPÍTULO 31. Tratamiento transfusional

Brinc D, Lazarus AH. Mechanism of anti-D action in the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:185-91.

Carson JL, Guyat G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB. Red

Bibliografía

- Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016;316(19):2025-35.
- Corral M, López Corral L. Tratamiento transfusional. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 619-36.
- Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. Curr Opin Hematol. 2007;14:671-6.
- Fasano MR, Josephson C. Platelet transfusion goals in oncology patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015:462-70.
- Liu C, Grossman. Red blood cell transfusion for hematologic disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015:454-61.
- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5ª ed. Barcelona: SETS; 2015.
- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Documento de consenso de la SETS y la SEGO para la prevención de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. Marzo, 2008.
- Peyvandí F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374:2054-64.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher. 2016;31(3):149-62.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014;28:241-7.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373:1541-52.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2016;374:2209-21.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122:3616-27.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375-90.

CAPÍTULO 33. El inmunofenotipo en Hematología

- Chattopadhyay PK, Roederer M. Cytometry: today's technology and tomorrow's horizons. Methods. 2012;57(3):251-8.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood. 2008;111(8):3941-67.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon; 2008.
- Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic neoplasms by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):47-53.

CAPÍTULO 32. Citogenética en Hematología

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-405.

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico	CFU: <i>colony forming unit</i> (unidad formadora de colonias):
AcMo: anticuerpo(s) monoclonal(es)	B: de linfocitos B
ADE: amplitud de la distribución del tamaño eritrocitario (véase RDW)	Ba: de granulocitos basófilos
ADN: ácido desoxirribonucleico	E: de eritrocitos
ADP: <i>adenosine diphosphate</i> (difosfato de adenosina)	Eo: de granulocitos eosinófilos
AEC: anemia de las enfermedades crónicas	G: de granulocitos neutrófilos
Ag: antígeno(s)	GEMM: de granulocitos neutrófilos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos
AH: anemia hemolítica	GM: de granulocitos neutrófilos y monocitos
AHAI: anemia hemolítica autoinmune	L: de linfocitos
AINE: antiinflamatorios no esteroideos	M: de monocitos
AIR: acondicionamiento de intensidad reducida	Mk: de megacariocitos
ALA: ácido aminolevulínico	ML: mielolinfoides = célula <i>stem</i>
ALG: <i>anti-lymphocyte globulin</i> (globulina antilinfocítica)	T: de linfocitos T
AR: anemia refractaria	CH: concentrado de hematíes
Ara-C: arabinósido de citosina	CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona
AREB: anemia refractaria con exceso de blastos	CID: coagulación intravascular diseminada
AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación	CM: componente monoclonal
ARS: anemia refractaria sideroblástica	CoA: coenzima A
AT: antitrombina	CP: concentrado de plaquetas/célula progenitora/cadenas pesadas
ATG: <i>anti-thymocyte globulin</i> (globulina antitimocítica)	Cr: cromosoma/cromatina
ATP: <i>adenosine triphosphate</i> (trifosfato de adenosina)	CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal
ATPasa: adenosín trifosfatasa	CRDU: citopenia refractaria con displasia unilineal
AVK: antagonistas de la vitamina K	CS: componentes sanguíneos
	CsA: ciclosporina A
BFU: <i>burst forming unit</i> (unidad formadora de colonias de rápido crecimiento)	DFAVP: desmopresina = 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina
BI: bilirrubina indirecta	del: delección
Ca: calcio	EDTA: <i>ethylen diamine tetraacetic acid</i> (ácido etilendiaminotetracético)
2-CDA: 2-clorodesoxiadenosina	EHFRN: enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido
CD: <i>cluster of differentiation</i> (grupos de diferenciación)	EICH: enfermedad del injerto contra el huésped
CFT: capacidad de fijación del hierro por parte de la transferrina	

Abreviaturas

EICL: efecto del injerto contra leucemia
(efecto injerto contra tumor)

EICR: enfermedad del injerto contra el
receptor

EMR: enfermedad mínima residual

EP: embolia pulmonar

EPO: eritropoyetina

ETEV: enfermedad tromboembólica
venosa

EWV: enfermedad de Von Willebrand

F: factor (de coagulación)

FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-
Británico

FAG: fosfatasa alcalina granulocítica

FCDP: factor de crecimiento derivado de
plaquetas

Fe: hierro

FI: factor intrínseco de Castle

FISH: *fluorescence in situ hybridization*
(hibridación fluorescente *in situ*)

FT: factor tisular

5-FU: 5-fluorouracilo

FWV: factor de Von Willebrand

G+: grampositivo(s)

G-: gramnegativo(s)

G-CSF: *granulocyte colony stimulating*
factor (factor estimulador de colonias)

GEM: Grupo Español de Mieloma

GM: granulocitos y macrófagos/
granulomacrofágica

GM-CSF: *granulocyte-monocyte colony*
stimulating factor (factor estimulador
de colonias granulocíticas)

GMSI: gammapatía monoclonal de
significado incierto

GP: glucoproteínas

G6PDH: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

h: hora

Hb: hemoglobina

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HCM: hemoglobina corpuscular media

Hcto.: hematocrito

HEMPAS: *hereditary erythroblast*
multinuclearity with positive acidified
serum test human leukocyte antigens
(sistema de antígenos leucocitarios

humanos del complejo mayor de
histocompatibilidad)

HLA: *human leukocyte antigens*
(sistema de antígenos leucocitarios
humanos del complejo mayor de
histocompatibilidad)

HMWK: *high molecular weight kininogen*
(cininógeno de alto peso molecular)

HNF: heparina no fraccionada

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna

5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

HTLV: virus linfotrópico de células T
humano

ICT: irradiación corporal total

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

ILD: infusión de linfocitos del donante

INF: interferón

INR: *international normalized ratio*
(cociente internacional normalizado)

inv: inversión

IS: índice de saturación de la transferrina

ISI: índice de sensibilidad internacional

i.v.: intravenoso(a)

K: potasio

kD: kilodalton

LAL: leucemia aguda linfoblástica

LAM: leucemia aguda mieloblástica

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDH: lactatodeshidrogenasa

LES: lupus eritematoso sistémico

LH: linfoma de Hodgkin

LL: linfoma linfoblástico

LLA: leucemia linfocítica aguda

LLC: leucemia linfocítica crónica

LLGG: leucemia de linfocitos grandes
granulares

LLTA: linfoma T del adulto

LMC: leucemia mieloide crónica

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica

LNH: linfoma no Hodgkin

LP: leucemia prolinfocítica

LTC: *long term cultures* (cultivos a largo plazo)

MALT: *mucosa associated lymphoid*
tissue (tejido linfoide asociado a
mucosas)

M-CSF: <i>monocyte colony stimulating factor</i> (factor estimulador de colonias de monocitos)	(polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y trastornos en la piel)
MFP: mielofibrosis primaria	PPP: plasma pobre en plaquetas
MM: mieloma múltiple	PRP: plasma rico en plaquetas
MO: médula ósea	PS: proteína S
MOR: <i>multi-drug resistance</i> (resistencia a fármacos)	PT: protrombina
6-MP: 6-mercaptopurina	PTI: púrpura trombocitopénica idiopática
MPO: mieloperoxidasa	PTT: púrpura trombótica trombocitopénica
MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa	PUVA: fototerapia con psoraleno con luz ultravioleta
Mtx: metotrexato	PV: policitemia vera
MW: macroglobulinemia de Waldenström	
Na: sodio	r: recombinante (obtenido por ingeniería genética)
NADPH: dinucleótido de nicotinamida reducido	RC: remisión completa
NK: <i>natural killer</i>	RDW: <i>red cells distribution width</i> (véase ADE)
NO: <i>nitric oxide</i> (óxido nítrico)	REAL: <i>Revised European-American Lymphoma classification</i>
O ₂ : oxígeno	RM: resonancia magnética
OMS: Organización Mundial de la Salud	RN: recién nacido
P: fosfato	RP: remisión parcial
PAAF: punción aspiración con aguja fina	Rx: radiografía
PAi: <i>plasminogen activator inhibitor</i> (inhibidor del activador del plasminógeno)	SAF: síndrome antifosfolípido
PBG: porfobilinógeno	SCF: <i>stem cell factor</i> (factor de crecimiento de la célula <i>stem</i>)
PC: proteína C	SCU: sangre de cordón umbilical
PCR: <i>polymerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)	SHU: síndrome hemolítico urémico
PDF: productos de degradación de la fibrina (y/o del fibrinógeno)	SMD: síndrome mielodisplásico
PDGF: <i>platelet derived growth factor</i> (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	SMF: sistema mononuclear fagocítico
PET: <i>positron emission tomography</i> (tomografía por emisión de positrones)	SMP: síndrome mieloproliferativo
PFA: <i>platelet function analyzer</i> (analizador de la función plaquetaria)	SNC: sistema nervioso central
PFC: plasma fresco congelado	SLP: síndrome linfoproliferativo
PG: prostaglandina	SP: sangre periférica
PH: progenitores hematopoyéticos	
PK: precalicreína	t: traslocación
PL: predominio linfocítico	TAFI: <i>trombin activated fibrinolysis inhibitor</i> (inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina)
POEMS: <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin lesions</i>	TC: tomografía computarizada
	TE: trombocitemia esencial
	TFPI: <i>tissue factor protein inhibitor</i> (inhibidor de la vía del factor tisular)
	6-TG: 6-tioguanina
	TGF: <i>transforming growing factor</i> (factor de crecimiento transformante)
	TH: tiempo de hemorragia

Abreviaturas

THF: tetrahidrofolato	U: unidad
TK: tirosincinasa	UK: urocinasa
TMO: trasplante de médula ósea	
TNF: <i>tumoral necrosis factor</i> (factor de necrosis tumoral)	VCM: volumen corpuscular medio
TP: tiempo de protrombina	VEB: virus de Epstein-Barr
tPA: activador tisular del plasminógeno	VEGF: <i>vascular endothelial growth factor</i> (factor de crecimiento del endotelio vascular)
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos	VHB: virus de la hepatitis B
TRALI: <i>transfusion related acute lung injury</i> (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión)	VHC: virus de la hepatitis C
TT: tiempo de trombina	VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada	VSG: velocidad de sedimentación globular
TVP: trombosis venosa profunda	
TxA ₂ : tromboxano A ₂	

Índice de materias

- Aborto intramedular, 94, 143, 313, 334
Abscesos de Pautrier, 405
Ácido acetilsalicílico (aspirina), 169, 293, 305, 309, 438, 486, 580, 599, 625, 635, 647
Ácido tranexámico, 602, 623, 630, 631, 655, 663
Ácido todotransretinoico (ATRA), 232, 264
Activador tisular del plasminógeno, 561, 576, 588
Aféresis, 523, 659, 660, 662, 674, 710
Agentes alquilantes, 229, 259, 353, 382, 413, 435, 452, 456, 491, 495, 497, 557
Agentes antiplaquetarios, 614, 647, 654
Alfa-talasemias, 123, 140, 152, 481, 527, 533
Amiloidosis, 421, 424, 431, 441, 443, 449, 452, 454, 455, 483
Análogos de las purinas, 354, 357, 359, 361, 411, 414, 450
Anemia,
 de Blackfan-Diamond, 190, 203, 527
 de Cooley, 145
 de Fanconi, 189, 195, 197, 527, 533, 552, 688
 diseritropoyética congénita tipo HEMPAS, 334
 en transformación (AREB-t), 532
 ferropénica, 39, 42, 47, 48, 51, 57, 63, , 143, 592
 hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes (IgG), 159, 162
 hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos (IgM), 102, 159, 161, 166
 hemolítica inmune por fármacos, 168
 hemolítica microangiopática, 173
 megaloblástica, 42, 45, 47, 48, 52, 54, 89, 93, 99, 195, 223, 603
 perniciosa, 97, 98
 refractaria con displasia multilineal (SMD-DML), 315
 refractaria con displasia unilineal (SMD-DUL), 315
 refractaria con exceso de blastos (AREB), 323, 531, 532
 refractaria con sideroblastos en anillo (SMD-SA), 82, 308, 315, 323
Anisocitosis, 41, 42, 43, 68, 85, 94, 163,
Anomalia de Pelger-Huët, 317, 320
Antagonistas de la vitamina K (AVK), 652
Antibióticos antitumorales, 492, 494, 497
Anticoagulantes orales, 580, 585, 629, 635, 642, 653, 655, 656
Anticuerpos antifosfolípidos, 635
Anticuerpos de Donath-Landsteiner, 161, 168
Anticuerpos monoclonales, 260, 339, 354, 414, 439, 449, 499, 501, 524, 623, 709
Antifibrinolíticos, 602, 623, 630, 655, 663
Antimetabolitos, 259, 491, 493, 497
Antitrombina, 567, 574, 640, 642
Aplasia medular, 119, 189, 192, 199, 254, 325, 527, 535, 552, 604, 668
Autodonación, 662

Basofilia, 222, 226, 271, 273, 333
Beta-talasemias, 41, 45, 51, 71, 123, 124, 141, 143, 481, 527, 533
Blastos, 222, 224, 227, 235, 240, 253, 274, 314, 315, 321, 322, 325, 330
Célula de Hodgkin, 365, 371
Célula de Reed-Sternberg, 364, 408
Celularidad mixta, 366, 368
Células lacunares, 366, 368
Células *stem*, 16, 487, 514, 523, 557
Ciclosporina A, 197, 198, 199, 203, 328, 361, 465, 513, 543, 552
Citometría de flujo, 192, 213, 322, 554, 695, 696, 701
Clasificación,
 de Ann Arbor, 372, 373, 395, 398
 de Binet, 349, 351, 353
 de la OMS, 35, 248, 250, 266, 274, 284, 302, 306, 317, 321, 322, 390
 de Rai, 349, 351, 353

Índice de materias

- Coagulación intravascular diseminada, 173, 240, 242, 252, 484, 580, 588, 590, 627, 631, 643, 66
- Componente monoclonal, 417, 420, 421, 422, 427, 430, 432, 445, 448
- Concentrados de hematíes (CH), 79, 98, 114, 120, 164, 168, 183, 258, 303, 326, 440, 501, 659, 663, 664, 665, 666
- Concentrados de factor VIII, 622, 623
- Concentrados de plaquetas (CP), 501, 597, 598, 614, 634, 659, 665, 666, 667
- Concentrados del complejo protrombínico, 576, 625, 626, 629, 631, 635, 654, 674
- Crioaglutinina, 158, 159, 161, 166, 167, 444, 448
- Crioglobulina, 428, 444, 446, 448, 452
- Criopreservación, 375, 519
- Crisis vasooclusivas, 128, 130, 139, 552
- Cromosoma Filadelfia (Ph¹), 230, 267, 268, 273, 283, 332, 690
- Cuerpos,
 de Heinz, 31, 42, 45, 108, 112, 116, 477, 478, 484
 de Howell-Jolly, 42, 45, 95, 137, 318, 477, 478, 484, 486
- Dacriocitos, 44, 46, 68, 300, 331
- Deficiencia,
 congénita de factor VII, 589, 616, 626, 631, 674
 de antitrombina, 640, 642
 de factor XI, 578, 616, 625
 de factor XIII, 616, 626
 de proteína C, 640, 641, 642
 de proteína S, 640, 643
- Déficit,
 de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), 44, 45, 47, 102, 105, 108, 116, 148
 de pirimidina-5-nucleotidasa, 102, 115, 116
 de piruvatocinasa, 38, 44, 45, 102, 108, 114, 116
- Delta-beta-talasemia, 140, 154
- Derivados de las plantas, 491, 492
- Desmopresina, 597, 623, 630, 631
- Dímero D (DD), 253, 576, 583, 586, 588, 590, 634
- Dipiridamol, 649
- Diseritropoyesis, 147, 241, 299, 318, 321, 332, 334
- Disgranulopoyesis, 317, 318, 319, 320, 321, 333
- Disqueratosis congénita, 190, 201, 312, 532
- Distrombopoyesis, 316, 318
- Donación de sangre, 73, 659, 660
- Donath-Landsteiner, 159, 161, 168
- Drepanocitosis o anemia de células falciformes, 129
- Efecto injerto contra leucemia, 550
- Electroforesis de hemoglobina, 45, 132, 292
- Eliptocitosis hereditaria, 44, 102, 107, 111
- Enfermedad,
 de Bernard-Soulier, 596, 597, 668, 696
 de cadenas pesadas alfa, 451
 de cadenas pesadas gamma, 450
 de cadenas pesadas mu, 452
 de Castleman, 372, 394
 de Erdheim-Chester, 391, 464, 471
 de Forte, 452
 de Franklin, 450
 de Gaucher, 464, 472, 483
 de Hand-Schüller-Christian, 468
 de Niemann-Pick, 464, 473, 481
 de Rendu-Osler, 66, 592
 de Rosai-Dorfman, 394, 464, 467
 de Seligman, 451
 de Von Willebrand (EVW), 561, 569, 580, 599, 601, 615, 622, 625, 634, 649
 del injerto contra el receptor aguda, 196, 512, 521, 535, 536, 539
 del injerto contra el receptor crónica, 521, 536, 543, 546
 granulomatosa crónica, 213, 214, 527, 696
 hemolítica del recién nacido, 102, 158, 175, 673
 inmunoproliferativa del intestino delgado, 451
 mínima residual, 234, 255, 257, 347, 426, 435, 488, 696, 708, 709
 por aglutininas frías, 166, 431, 449
 venooclusiva hepática (EVO), 538
- Eosinofilia, 222, 225, 240, 273, 284, 300, 333, 371, 408, 547

- Eritromelalgia, 288, 290, 305
 Eritropoyesis ineficaz, 79, 95, 129, 142, 302, 322
 Eritropoyetina, 20, 26, 73, 80, 111, 143, 195, 201, 288, 289, 291 303, 327, 425, 440
 Esclerosis nodular, 368, 369, 375
 Esferocitosis hereditaria, 44, 45, 102, 106, 107, 113, 481, 485
 Esplenomegalia gigante, 301, 356, 482, 483
 Esquistocitos, 44, 54, 107, 108, 111, 173, 174, 612, 614
 Exanguinotransfusión, 183, 676
 Factor/es,
 dependientes de la vitamina K, 585, 654
 estimuladores del crecimiento de colonias, 15, 19
 V Leiden, 574, 640, 644
 Fallo/rechazo del injerto, 196, 524, 526, 537
 Fármacos anticoagulantes, 438, 629, 647, 650, 654, 674
 Fascitis eosinofílica, 191
 Fenotipo inmunológico (inmunofenotipo), 241, 341, 346, 357, 358, 361
 Ferritina, 24, 42, 43, 49, 51, 53, 58, 59, 60, 62, 95, 144, 147, 149, 151, 194, 195, 291, 293, 305, 321, 322, 324, 327, 329, 371, 465
 Ferrocínética, 62, 63
 Fibrinólisis, 118, 576, 577, 588, 615, 618, 631, 637, 648
 Fiebre de Pel-Ebstein, 370
 Fragilidad osmótica de los hematíes, 110
 Frotis de sangre periférica, 41, 68, 82, 94, 106, 137, 146, 163, 172, 222, 235, 300, 306, 345, 425, 562, 582, 598, 605, 610
 Gammopatías monoclonales, 322, 417, 420, 426, 443
 de significado incierto, 602
 Genes supresores, 231, 312, 323, 342, 386, 415
 Genética en Hematología, 681
 Globulina antitímocítica, 196, 197, 198, 328, 465, 525, 538
 Granuloma eosinófilo, 468
 Granulomatosis linfomatoide, 390, 402, 408
 Grupos sanguíneos, 28, 175, 178, 601
 Hemartrosis, 579, 581, 619, 620, 181, 624
 Hematopoyesis extramedular, 16, 265, 297, 478,
 Hemofilia A, 617, 618, 674
 Hemofilia B, 617, 625, 674
 Hemoglobina,
 Constant Spring, 134
 fetal, 195, 333
 H, 153
 Köln 128
 Lepore, 129
 Hemoglobinuria,
 de la marcha, 102, 173
 paroxística *a frigore*, 158, 168
 paroxística nocturna, 47, 102, 115, 121, 158, 195, 196, 321, 527, 697
 Hemólisis extravascular, 103, 104, 105, 162
 Hemólisis intravascular, 103, 115, 119, 162, 173, 676
 Hemostasia primaria 559, 563, 581, 591, 600
 Hemostasia secundaria 559, 566, 596
 Hemovigilancia, 188
 Heparina, 305, 574, 580, 582, 583, 585, 586, 587, 589, 590, 606, 616, 634, 655
 Hiatus leucémico, 253, 254
 Hibridación fluorescente *in situ* (FISH), 683
 Hidroxiurea, 86, 138, 152, 282, 294, 309, 491, 492
 Hipercoagulabilidad, 137, 486, 574, 588, 637, 653
 Hiperdiploidias, 237
 Hiperesplenismo, 483, 485
 Hiperviscosidad, 37, 51, 288, 293, 421, 424, 440, 450, 675
 Hipodiploidias, 237
 Hipoesplenismo, 135, 475, 484, 485
 Histiocitosis de células de Langerhans, 468, 481
Hydrops fetalis, 114, 153, 182, 183
 Índice pronóstico internacional, 324, 325, 397, 398
 Índice reticulocitario, 82, 317
 Infección,
 por citomegalovirus, 166

Índice de materias

- por el virus de Epstein-Barr, 363, 390, 481
- Inhibidores del factor VIII, 590, 634
- Inmunofijación, 427, 432, 446, 448, 454
- Inmunoquimioterapia, 354, 357, 399, 449
- Interferón alfa recombinante (IFN), 295, 359
- Interleucina 6, 19, 77, 421, 434, 464, 539
- Kernicterus*, 114, 182, 183
- Leucemia,
 - aguda, 82, 120, 194, 200, 218, 219, 227, 248, 249, 250, 272, 302, 310, 324, 325, 328, 331, 483, 703, 708
 - aguda linfoblástica, 235, 236, 237, 252, 255, 258, 259, 269, 398, 402, 493, 527, 531, 553, 684, 686, 689, 690, 692, 697
 - aguda linfoblástica Filadelfia positiva, 230, 269
 - aguda mieloblástica, 239, 249, 261, 262, 263, 324, 330, 332, 527, 531, 554, 686, 688, 689, 690, 691, 692, 700
 - aguda promielocítica, 230, 239, 251, 264, 632, 683, 689, 700
 - de células dendríticas, 704
 - de células NK, 251, 336
 - de células plasmáticas, 441
 - de linaje ambiguo (de fenotipo mixto), 250, 244
 - de linfocitos grandes granulares, 203, 218, 336, 360, 390, 707
 - eosinofílica crónica, 225, 266, 283, 284, 689
 - linfocítica crónica, 22, 225, 335, 341, 345, 387, 389, 400, 447, 531, 555
 - mieloide crónica (LMC), 223, 255, 265, 267, 331, 332, 333, 483, 492, 531, 533, 551, 553, 685, 688, 689, 694
 - mieloide crónica atípica (Filadelfia negativa), 332
 - mielomonocítica crónica (LMMC), 225, 269, 314, 331, 333, 464, 686, 689
 - neutrofílica crónica, 223, 265, 266, 283, 332, 694
 - prolinfocítica, 350, 356, 360, 390, 407, 483, 704
- Leucemia-linfoma linfoblástico B, 251, 391
- Leucemia-linfoma linfoblástico T, 251, 391
- Leucemia-linfoma T del adulto, 336, 360, 361
- Leucocitoaféresis, 282, 676
- Leucostasis, 252, 270, 282, 344
- Linfocitosis, 222, 224, 225, 351, 361, 390, 446
 - B monoclonal, 336, 342, 345, 349, 390
- Linfocitosis hemofagocítica, 464, 465, 466, 696
- Linfoma,
 - anaplásico, 372, 387, 389, 391, 404, 406, 407, 408, 502, 698, 700, 704
 - de Burkitt endémico, 384, 387, 389, 391, 402, 403, 404
 - de Burkitt esporádico, 403, 404
 - de células del manto, 336, 350, 385, 389, 390, 402, 413, 531, 685, 689, 704
 - de Hodgkin, 363, 408, 483, 532, 533, 671, 698, 706
 - de zona marginal, 336
 - del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 400, 401
 - difuso de célula grande B, 387, 390, 391, 402, 413
 - folicular, 336, 350, 385, 387, 389, 390, 398, 410, 502, 531, 686, 689, 701, 704, 706
 - histiocítico, 471
 - leucemizado, 336, 349, 359
 - linfocítico de célula pequeña, 336, 342, 349, 387, 390, 399, 402
 - linfoplasmaicítico, 336, 385, 708
 - T angioinmunoblástico, 408
 - T periférico, 390, 391, 407
- Linfopoyesis, 239, 335, 385
- Lisozima sérica, 240, 253
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), 161, 372, 400, 431, 443, 692, 700
- Masa *bulky* (masa voluminosa), 373, 376, 377
- Mastocitosis, 481, 708
- Megaloblastos, 85, 94, 95
- Metahemoglobina, 29, 30, 31, 32, 103
- Metaplasia mieloide agnogénica, 297
- Micosis fungoides, 336, 390, 404, 411
- Mielofibrosis primaria, 44, 266, 273, 289, 297, 302, 478, 531

- Mieloma,
 Bence Jones, 422, 427
 múltiple, 420, 504, 527, 532, 555, 645, 673, 675, 686, 688, 693, 696
 no secretor, 441
 osteosclerótico, 441
 quiescente, 440
- Monocitosis, 222, 224, 225, 269, 317, 331, 332, 333
- Monoclonalidad, 347
- Mononucleosis infecciosa, 109, 161, 166, 225, 363, 372, 391, 481, 482, 607
- Mucositis, 382, 492, 495, 503, 535, 546
- Náuseas y vómitos, 497, 508, 542
- Neumonía intersticial, 539
- Neutrofilia, 213, 221, 222, 223, 283, 371
- Neutropenia,
 cíclica, 217, 219
- Oncogenes, 229, 386, 421
- Osteomiелosclerosis, 297
- Parvovirus (B19), 105, 109, 135, 191, 202, 203, 344, 610
- PET-TC, 374, 375, 380, 381, 396, 428, 431, 480
- Plasma fresco congelado (PFC), 187, 626, 630, 634, 659, 667, 668, 670
- Plasmaféresis terapéutica, 672, 674, 675
- Plasmocitoma extramedular, 422, 432
- Pleocariocitos, 92, 94, 319
- POEMS, 424, 441
- Poiquilocitosis, 42, 43, 68, 94, 107
- Policitemia vera, 22, 266, 273, 287, 289, 481, 483, 690, 692, 694
- Poliglobulia, 128, 287, 291
- Porfirias, 83
- Productos de degradación del fibrinógeno (PDF), 586, 588
- Profilaxis y tratamiento de la infección, 503
- Profilaxis y tratamiento de las hemorragias, 501
- Proteasas serínicas, 574
- Proteinograma, 347, 396, 427, 445, 446, 480
- Proteinuria de Bence Jones, 422, 427
- Protooncogenes, 342, 386
- Pruebas pretransfusionales, 186, 663, 664
- Púrpura,
 de Schönlein-Henoch, 592
 postransfusional, 606, 677
 trombocitopénica inmune (PTI), 582, 673
 trombótica trombocitopénica, 22, 173, 604, 612, 634, 669, 672
- Rasgo talasémico, 72, 140, 142, 144
- R-CHOP, 354, 357, 411, 412, 413, 449,
- Reacción/es,
 leucemoide, 224, 254, 272, 273
 leucoeritroblástica, 300, 301, 331
 transfusional, 135, 158, 180, 186
- Régimen de acondicionamiento, 526, 538, 550, 557
- Remisión completa, 256
- Resistencia a la proteína C, 640, 644
- Rouleaux*, 44, 106, 425, 446
- Sarcoma de células de Langerhans, 464, 470
- Secuenciación masiva (NGS), 686
- Síndrome,
 5q-, 203, 308, 314, 689
 antifosfolípido, 635, 636, 646
 de Budd-Chiari, 119, 120, 288, 290, 295, 481
 de Chediak-Higashi, 212, 213, 214, 217, 598
 de deficiencia de gránulos densos, 598
 de Ehlers-Danlos, 581
 de Evans, 163, 344
 de Gainsböck, 292
 de hiperviscosidad, 51, 288, 293, 400, 424, 429, 445, 447
 de insuficiencia medular, 191, 344
 de Job, 212, 215
 de Kostmann, 203, 217, 527, 533
 de la plaqueta gris, 598
 de lisis tumoral, 253, 355, 413, 508
 de Mikulicz, 344
 de Richter, 349, 352, 354, 400
 de Schwachman-Diamond, 217
 de Sézary, 336, 360, 390, 404, 406, 698, 704, 707
 de Waterhouse-Friderichsen, 633
 hemofagocítico, 481
 hemolítico urémico (SHU), 22, 102, 173, 604, 605, 613, 614, 634

Índice de materias

- mielodisplásico (SMD), 311, 610, 668, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 703, 704
- mieloproliferativo crónico, 265
- Síntomas B, 192, 353, 369, 374, 375, 376, 380, 392, 396, 401, 407, 409, 450, 479
- Sistema,
 - ABO, 178, 181, 605
 - Duffy, 176, 180, 606
 - HLA, 341, 458, 514, 523, 540
 - li, 28
 - Kell, 176, 180, 606
 - Kidd, 176
 - Lewis, 176, 213
 - P, 176
 - Rh, 163, 177, 178, 179, 181
- Sombras de Gümprecht, 345
- Terapéutica de soporte, 487, 500
- Test de,
 - autohemólisis, 161
 - Coombs directo, 106, 159, 163, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 181, 184
 - EMA (eosina-5'-maleimida), 110
 - falciformación, 129, 131
 - fragilidad osmótica, 110, 113
 - fítroazul de tetrazolio, 213, 214
 - PFA-100, 446, 583
 - Schilling, 52, 95, 98
 - tromboelastografía, 588
- Tiempo de,
 - hemorragia, 582, 591, 597, 601, 617, 622, 626, 630
 - protrombina (TP), 187, 570, 571, 583, 590, 600, 615, 617, 622, 626, 628, 653
 - trombina (TT), 446, 583, 586, 590, 614, 617, 629, 651, 655
 - tromboplastina parcial activada (TTPA), 187, 253, 570, 571, 583, 585, 586, 590, 600, 615, 617, 618, 622, 628, 644
- Tímoma, 161, 191, 202, 203
- Tinción de mieloperoxidasa, 239, 241
- TPH alogénico, 511, 518, 521, 523, 526, 535, 550, 551, 553
- TPH autólogo, 511, 513, 527, 555, 554, 557
- TPH singénico, 517
- TRALI (*transfusion related acute injury*), 677
- Transfusión masiva, 668, 669
- Trasplante,
 - de células progenitoras de sangre periférica, 518
 - de cordón umbilical, 513
 - de médula ósea, 518
 - haploidéntico, 260, 513, 516
- Tratamiento de inducción a la remisión, 257
- Tricoleucemia, 195, 336, 350, 358, 390, 401, 482, 483, 700, 704
- Trombastenia de Glanzmann, 597
- Trombocitemia esencial hemorrágica (TEH), 266, 273, 304, 690
- Trombocitosis esencial hemorrágica, 676
- Trombofilia, 118, 637, 639
- Trombopoyetina, 18, 20, 198, 203, 266, 288, 289, 562, 595, 611
- Trombosis arterial, 295, 304, 637, 647, 655
- Trombosis venosa, 288, 304, 438, 636, 638, 642, 644, 646, 647, 650, 658
- Vacuna antineumocócica, 484
- Vía extrínseca de la coagulación, 570, 571, 572
- Vía intrínseca de la coagulación, 573, 585, 618
- Vitamina K₁, 627, 628, 654

PREGRADO de HEMATOLOGÍA

4.ª edición



Sociedad Española De
Hematología y Hemoterapia



Luzán5