

Capítulo V. Cuarta Parte.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS Y POR PÉRDIDA AGUDA DE SANGRE.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES
BIBLIOGRÁFICAS.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ESTAS ANEMIAS EN EL
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y HEMATOLOGÍA.

AUTOMATIZACIÓN DE REGLAS DIAGNÓSTICAS EN LA
BASE DE DATOS DEL ORDENADOR CENTRAL DEL SERVICIO DE
ANÁLISIS CLÍNICOS.

INFORMES HEMATOLÓGICOS.

Autores:

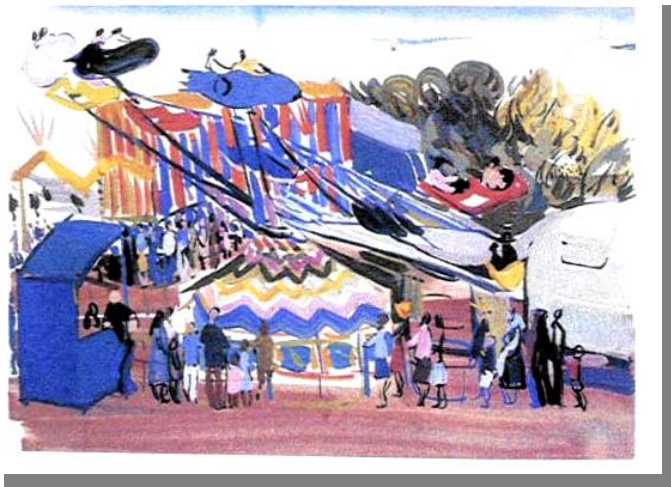
J. I. A. Soler Díaz, M. Garrido Fernández, R. Navarro Castelló, R. Pitarch
Flors, G. Climent Vilanova, A. Molla Azorín, P. López Giménez, A. Calvo
Rodríguez, M. J. Pastor Blanes, C. Garrido Soriano.

Generalitat Valenciana.

Hospital "Virgen de los Lirios".

Alcoy. Alicante. España.

<http://www.at4.san.gva.es>



"Feria en Orito".

*Pintor Xavier Soler.
Alicante. España.*

**DIRECCIONES ELECTRÓNICAS DE ATLAS DE
HEMATOLOGÍA.
SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA.**

- <http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>
- <http://www.hematologica.pl/MenuEnglish/menuFrame1.htm>
- <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html>
- <http://www.estafilococo.com.ar/atlashemato.htm>
- <http://www.estafilococo.com.ar/hematologia.htm>
- Hematología en Internet:
<http://www.elmedico.net/hemat.html>
- Revista Cubana de Medicina:
<http://www.infomed.sld.cu/revistas/>
- Hematología. Imágenes:
<http://www.perinat.org.ar/hematologia1.html>
- Hematología. Direcciones Electrónicas:
<http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIAS/hematologia.htm>
- Atlas de Hematología: <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>
- Manual Merck [en Castellano]:
<http://www.msd.es/publicaciones/inicio.html>

Índice Temático.

Capítulo V.

Cuarta Parte.

IV. Anemias Hemolíticas Adquiridas.

a. Hiperesplenismo.

b. Causas Inmunitarias de Hemólisis.

c. Anticuerpos Calientes.

i. Manifestaciones Clínicas.

- ii. Patogenia.
- iii. Tratamiento.
- iv. Pronóstico.
- d. Anemia Inmuno hemolítica Secundaria a Fármacos.
- e. Hemólisis Inmunitaria por Anticuerpos Fríos.
- f. Criohemoglobinuria Paroxística [CHP].
- g. Hemólisis por Traumatismos en la Circulación.
 - i. Impactos Externos.
 - ii. Hemólisis de Fragmentación Macrovascular.
 - 1. Manifestaciones Clínicas. Datos de Laboratorio.
 - 2. Patogenia.
 - 3. Tratamiento.
- h. Causas Microvasculares de Hemólisis Traumática.
- i. Púrpura Trombótica Trombocitopénica.
 - i. Manifestaciones Clínicas.
 - ii. Patogenia.
 - iii. Diagnóstico.
 - iv. Tratamiento.
- j. Síndrome Hemolítico – Urémico.
- k. Coagulación Intravascular Diseminada [CID].

I. Alteración de la Membrana Eritrocitaria por Acción Tóxica Ambiental.

i. Anemia con Hematíes en Forma de "Espuela" [Acantocitosis] en la Cirrosis de Laennec.

1. Manifestaciones Clínicas.

2. Patogenia.

m. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna [HPN].

i. Manifestaciones Clínicas.

ii. Patogenia.

iii. Diagnóstico.

iv. Tratamiento.

V. Anemia Post-Hemorrágica Aguda.

a. Diagnóstico.

b. Tratamiento.

Capítulo V.

Cuarta Parte.

IV. Anemias Hemolíticas Adquiridas.

En la mayoría de los Pacientes con Anemia Hemolítica Adquirida, los Hematíes se Forman con Normalidad, pero se destruyen prematuramente por Lesiones Adquiridas mientras circulan en la sangre.

Las excepciones, son los raros procesos caracterizados por:

- una Displasia Adquirida de las Células de la Médula Ósea, y
- la Formación de Hematíes Estructural y Funcionalmente Anormales.

La Lesión puede estar mediada por Anticuerpos o Tóxicos, o depender de alguna vicisitud que incida sobre los Hematíes Circulantes, como la Hiperactividad del Sistema Mononuclear Fagocítico, o la Lisis traumática causada por obstáculos naturales o artificiales a su libre circulación.

Las **Anemias Hemolíticas Adquiridas** pueden **Clasificarse en 5 grupos:**

1. Atrapamiento.
2. Inmunitarias.
 - a. Por Anticuerpos.
 - b. Por Anticuerpos IgM Fríos [Enfermedad por Crioaglutininas].
 - c. Por Anticuerpos IgG Fríos [Crioheemoglobinuria Paroxística].
 - d. Anticuerpos Dependientes de Fármacos.
 - i. Autoinmunitaria.
 - ii. De tipo Hapteno.
3. Anemia Hemolítica Traumática.
 - a. Hemólisis por Embates en la Circulación.
 - b. Defectos Macrovasculares [Prótesis].
 - c. Causas microvasculares.
 - i. Púrpura Trombótica Trombocitopénica / Síndrome Hemolítico – Urémico.
 - ii. Otras Causas de Alteraciones de la Microcirculación.
 - iii. Hemólisis Intravascular Diseminada.
4. Anemia Hemolítica debida a Acción Tóxica sobre la Membrana.
 - a. Anemia Hemolítica con Hematíes Espiculados.

b. Toxinas Exógenas.

i. Picaduras de Animales o Arañas.

ii. Metales [por ejemplo, el Cobre].

iii. Compuestos Orgánicos.

5. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

a. Hiperesplenismo.

El Bazo es especialmente eficaz para Atrapar y Destruir a los Hematíes que tienen Mínimos Defectos.

Esta Capacidad singular del Bazo para actuar como filtro de los Hematíes con ligeros daños depende de su excepcional anatomía vascular.

Casi todos los Hematíes que atraviesan el Bazo discurren rápidamente por las Arteriolas de la Pulpa Blanca hasta los senos situados en la Pulpa Roja y pasan luego al Sistema Venoso.

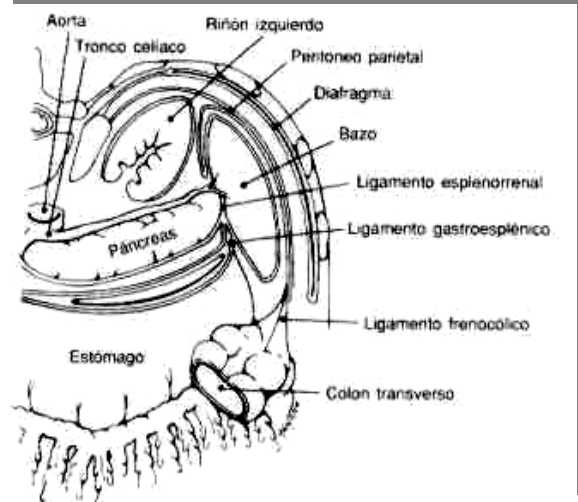
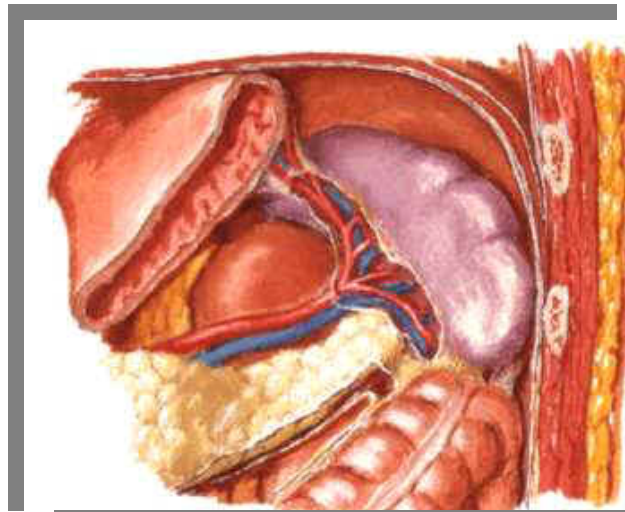
En cambio, una pequeña parte del Flujo Sanguíneo Esplénico [del 1 a 2%, normalmente] pasa por la "Zona Marginal" de la Pulpa Blanca de Tipo Linfático.

Aunque las células que ocupan esta zona no son fagocíticas, actúan como un filtro mecánico que se opone al avance de los Hematíes intensamente lesionados.

Cuando los Hematíes salen de esta zona y entran en la Pulpa Roja, discurren por estrechos cordones, ricos en Macrófagos, y con extremos ciegos, pero que comunican con los senos mediante unos pequeños orificios situados entre las células de revestimiento de los senos.

Estos orificios que miden en promedio 3 μm de diámetro, ponen a prueba la capacidad de los Hematíes [diámetro de 4.5 μm] para deformarse.

Los Hematíes que no consiguen volver a los Senos Esplénicos son Englobados por los Fagocitos Esplénicos y Destruídos.



El Bazo Normal retiene a los Reticulocitos durante 1 a 2 días, pero, fuera de esto, no plantea dificultades a los Hematíes Normales hasta que envejecen.

Sin embargo, cuando existe Esplenomegalia, se puede Incrementar la Destrucción de Células Sanguíneas, incluidos los Hematíes.

Esto se debe, en parte, a que la sangre se acumula en un espacio, relativamente, desprovisto de nutrientes y repleto de Fagocitos.

Cuando el Secuestro Esplénico provoca Citopenia, se Diagnostica Hiperesplenismo.

En los Procesos Infiltrativos del Bazo, puede haber una considerable Esplenomegalia Sin Hemólisis Aparente, mientras que la Esplenomegalia Inflamatoria y Congestiva, habitualmente, se Asocia a un moderado Acortamiento de la Vida de los Hematíes, junto con Granulocitopenia y Trombocitopenia, más acusadas.

Los Pacientes con Citopenia[s] suficiente[s] para que aparezcan síntomas, mejoran generalmente con la Esplenectomía.

b. Causas Inmunitarias de Hemólisis.

En los adultos, la Hemólisis de Origen Inmunitario suele estar inducida por Anticuerpos IgG o IgM, dotados de Especificidad para los Antígenos asociados a los Hematíes del Paciente, conocidos, a menudo, como "Autoanticuerpos". [Ver siguiente Tabla].

Tabla. Empleo de la Prueba de Coombs Directa en el Diagnóstico Etiológico de la Anemia Hemolítica.

| Reacción con: | | |
|---------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-IgG | Anti-C3 | Causas: |
| Sí | No | <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos frente a las Proteínas del Rh, Hemólisis producida por α-Medildopa o Penicilina. • Anticuerpos frente a los Antígenos de Glucoproteínas. LES. |
| Sí | Sí | <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos que reaccionan en frío [Aglutininas o Anticuerpo de Donath-Landsteiner]. • La mayoría de los Anticuerpos relacionados con los fármacos. |
| No | Sí | <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos de tipo IgM. • Anticuerpos IgG de escasa afinidad. |

| | | |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none">• Activación del Complemento por Inmunocomplejos. |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

En raras ocasiones, los Hematíes Transfundidos pueden ser Hemolizados por Aloanticuerpos dirigidos contra los Antígenos Extraños situados en esas células.

La Prueba de los Anticuerpos Antiglobulina de Coombs es el principal instrumento que se utiliza para Diagnosticar la Hemólisis Autoinmunitaria.

Esta Prueba se basa en la capacidad de los **Anticuerpos Específicos Dirigidos contra las Inmunoglobulinas** [IgG especialmente] o los **Factores del Complemento** [C3 particularmente] para Aglutinar a los Hematíes cuando estas Inmunoproteínas del suero humano se encuentran en la Superficie de los Hematíes.

En la **Prueba de Coombs Directa** se Determina la Capacidad de los Antiseros Anti-IgG o Anti-C3, para Aglutinar a los Hematíes del Paciente.

La Presencia o Ausencia de IgG, de C3, o de ambos, puede proporcionar una información importante sobre el origen de la Anemia Hemolítica Autoinmunitaria [ver Tabla anterior].

Raras veces no se encuentran IgG, ni Complemento, en los Hematíes del Paciente [Anemia Hemolítica Inmunitaria Coombs Negativa].

A veces, puede ser importante demostrar la existencia de determinados Anticuerpos contra los Hematíes en el suero del Paciente, haciendo que reaccione el suero con Hematíes Normales que llevan Antígeno.

Los Anticuerpos IgM [que habitualmente reaccionan en frío] se pueden detectar por Aglutinación de los Hematíes Normales o Fetales.

Los Anticuerpos IgG se pueden descubrir con la **Prueba de Coombs Indirecta**, donde el suero del Paciente se Incuba con Hematíes Normales y el Anticuerpo se detecta con Anti-IgG, como en la Prueba de Coombs Directa.

c. Anticuerpos Calientes.

Los Anticuerpos que reaccionan con Proteínas Antigénicas suelen ser IgG y Reaccionan a la Temperatura del Cuerpo.

En ocasiones, son IgA, y raramente IgM.

Este Síndrome Adquirido se conoce, con frecuencia, como Anemia Hemolítica Autoinmunitaria [o Inmunoheolítica] por Anticuerpos Calientes.

i. Manifestaciones Clínicas.

La **Anemia Inmunoheolítica por Anticuerpos Calientes** está inducida por **Anticuerpos IgG** y aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en los **adultos**, especialmente en **mujeres**.

En aproximadamente, la cuarta parte de los casos de este proceso aparece como Complicación alguna Enfermedad Subyacente que afecta al Sistema Inmunitario, en particular las siguientes:

- Neoplasia del Sistema Inmunitario.
- Enfermedades Vasculares del Colágeno, sobre todo, el Lupus Eritematoso Diseminado.
- Inmunodeficiencias Congénitas.

Las Manifestaciones y la Evolución de la Anemia Inmunoheolítica IgG son bastante variables.

En las **Formas** más **Leves**, la única manifestación es una **Prueba de Coombs Directa Positiva**.

En este caso, la cantidad de Anticuerpos que hay en la Superficie de los Hematíes es Insuficiente para que el Sistema Retículo-Endotelial pueda Reconocerlos como Eritrocitos Anormales.

La **mayoría de los Pacientes con síntomas**, tiene:

- una **Anemia Moderada o Intensa** [< 10 g/dL],
- un **Recuento de Reticulocitos** del 10 al 30% [200 a $600 \times 1000/\mu\text{L}$],
- **Esferocitosis**, y
- **Esplenomegalia**.

En sus **Formas** más **Graves**, la **Anemia Inmuno hemolítica** se manifiesta por una **Hemólisis Fulminante y Devastadora** asociada a **Hemoglobinemia, Hemoglobinuria y Choque ["Shock"]**.

Este Síndrome puede producir la Muerte con rapidez, salvo que se trate enérgicamente.

La Prueba de Coombs Directa es Positiva en más del 98% de los casos.

Habitualmente, se **Detecta IgG, con o sin C3**.

Raras veces, los Hematíes pueden ser Aglutinados por el Anticuerpo, lo que Dificulta el Análisis de Citometría de Flujo.

También puede haber **Trombocitopenia** de **Mecanismo Inmunitario [Síndrome de Evans]**, un proceso en el que hay distintos Anticuerpos que se dirigen Contra las Plaquetas y los Hematíes.

En ocasiones, aparece Trombosis Venosa.

ii. Patogenia.

Los Anticuerpos IgG provocan la destrucción de las células por dos mecanismos:

- Adherencia Inmunitaria de los Hematíes a los Fagocitos, mediada por el propio Anticuerpo y por los Factores del Complemento que se fijan a la Membrana [el principal mecanismo de destrucción, con diferencia, sobre los demás], y
- Activación del Complemento.

La Célula Revestida, reacciona con los Receptores Fc de los Macrófagos, es Englobada por estos y Destruída.

Sí la interiorización es solamente parcial, se elimina parte de la Membrana, dando lugar a la formación de Esferocitos, que son eliminados en el Bazo.

La Adherencia Inmunitaria mediada por el Complemento, consiste en la Interacción de C3b y C4b con Receptores del Macrófago.

Aquí, es mucho Menos Probable que se produzca la Destrucción de la Diana por este mecanismo, pero Aumenta mucho la Adherencia Inmunitaria debida a IgG.

La Adherencia Inmunitaria, especialmente la originada por Anticuerpos IgG, también Aumenta al pasar los Hematíes por los cordones y senos del Bazo, donde las Células se ponen en Contacto íntimo con los Fagocitos.

iii. Tratamiento.

Los Pacientes que tienen una Hemólisis Leve no suelen precisar Tratamiento.

Cuando la Hemólisis es Clínicamente Importante, el Tratamiento Inicial consiste en administrar Glucocorticoides [por ejemplo, Prednisona: 1 mg/kg/día].

A los 3 ó 4 días, puede empezar a observarse un Ascenso de la Hemoglobina que, en la mayoría de los Pacientes, se produce en una a dos semanas.

Se mantiene la Prednisona en las dosis citadas hasta que la Hemoglobina alcanza sus Valores Normales y luego se disminuye rápidamente hasta 20 mg/día, dosis que se reduce lentamente a lo largo de varios meses.

Sí hay que administrar la Prednisona prolongadamente, es preferible hacerlo en días alternos.

Más del 75% de los Pacientes, logra una reducción inicial significativa y sostenida de la Hemólisis; sin embargo, en la mitad de los casos el proceso recidiva, bien durante la fase de descenso paulatino de los esteroides o bien después de interrumpir el Tratamiento.

Los Esteroides, aparentemente, Actúan por dos Mecanismos:

- Una acción inmediata debida a inhibición de la depuración de los Hematíes recubiertos de IgG por parte del Sistema Mononuclear Fagocítico, y

- Un segundo efecto, resultante de la Inhibición de la Síntesis de Anticuerpos.

La Esplenectomía, se aconseja en los Pacientes que no toleran o no responden al Tratamiento con Esteroides.

Los Pacientes resistentes a los Esteroides y a la Esplenectomía, se tratan con Inmunodepresores, como la Azatioprina y la Ciclofosfamida.

Se ha descrito una tasa de éxitos del 50% con cada uno de ellos.

Se puede usar Gammaglobulina Intravenosa, cuando es preciso que cese rápidamente la Hemólisis; sin embargo, no es ni mucho menos tan eficaz en este proceso como en la Trombocitopenia Inmunitaria.

Los Pacientes con Anemia Intensa pueden necesitar Transfusiones de Sangre.

Como el anticuerpo de este proceso suele ser una "Panaglutinina" que reacciona con casi todos los Donantes normales, las pruebas cruzadas resultan imposibles.

Ante la necesidad de elegir un Tipo de Sangre determinado para la Transfusión, **el Objetivo es Evitar la Administración de Células con Antígenos para los que el Paciente pueda tener Aloanticuerpos.**

Una Técnica habitual es Adsorber la Panaglutinina existente en el suero del Paciente usando sus propios Hematíes, de los cuales se han Lavado Previamente los Anticuerpos.

Seguidamente, se puede analizar el suero en busca de Aloanticuerpos dirigidos contra los Grupos Sanguíneos de los Donantes Específicos.

Los Hematíes ABO-Compatibles, seleccionados de esta manera se administran lentamente, prestando atención a la posibilidad de una Reacción Transfusional Hemolítica de Tipo Inmediato.

iv. Pronóstico.

En la mayoría de los casos, la enfermedad se controla con Esteroides solamente, con la Esplenectomía, o con Ambos.

Los **Casos de Muerte** se dan en estos tres grupos de Pacientes:

- Raros casos de Hemólisis Fulminante, donde la Muerte es atribuible a la Anemia.
- Pacientes cuyas Defensas Disminuyen con los Glucocorticoides, la Esplenectomía o los Inmunodepresores, o como consecuencia de la acción de todos ellos, y
- Casos raros de Muerte debida a Fenómenos Trombóticos coincidentes con la Hemólisis activa.

En los Pacientes que sufren Inmunoheólisis, como complicación de una enfermedad subyacente, el Pronóstico suele Dependere del Proceso Primario.

d. Anemia Inmuno-Hemolítica Secundaria a Fármacos.

Los Medicamentos producen Anemia Inmunoheolítica a través de dos Mecanismos:

- Los que Inducen un Trastorno casi totalmente Idéntico a la Anemia Inmunoheolítica por Anticuerpos Calientes [por ejemplo, la α -Metildopa, un hipotensor], y
- Fármacos capaces de Asociarse como Haptenos a la Superficie de los Hematíes y que Inducen, seguidamente, la Formación de un Anticuerpo dirigido contra el Complejo Hematíe – Fármaco [por ejemplo; Penicilina, Quinidina].

Se observa una Pruebas de Coombs Directa Positiva en un 10% de los Pacientes que toman α -Metildopa a dosis de 2 mg/día o más.

Una escasa minoría de estos Pacientes presenta Esferocitosis y Hemólisis, que pueden ser intensas.

La α -Metildopa Altera la[s] Proteínas del Complejo Rh de modo que la Proteína se vuelve Inmunógena; los Anticuerpos formados presentan, entonces, una Reacción Cruzada con la Proteína Rh normal.

Por tanto, el Anticuerpo no reacciona con el Fármaco y la Prueba de Coombs Indirecta es Positiva en casi todos los Pacientes aunque no se añada el Fármaco a la Prueba.

Los Hematíes están recubiertos por IgG, pero no por C3.

Una vez suspendido el Tratamiento, la Hemólisis va cediendo a lo largo de unas semanas, aunque la Prueba de Coombs puede seguir siendo Positiva durante más de un año.

En la mayoría de los demás casos, cuando un Fármaco provoca una Reacción Hemolítica Inmunitaria, el Anticuerpo se dirige contra la Combinación del Fármaco y la Glucoproteína de la Membrana a la que está unido.

La Reacción Hemolítica *in vivo* depende de la presencia del Fármaco y suele cesar después de interrumpir su administración.

La Penicilina y sus Análogos pueden causar esta clase de Reacción si se administran en Dosis muy Altas [10 millones de unidades diarias o más].

En este caso, el Fármaco se une con bastante intensidad a la Proteína de la Membrana Eritrocitaria.

No suele haber Fijación del Complemento, y la Hemólisis *in vivo* no suele ser grave.

Como el Anticuerpo es, en general, del tipo IgG, puede haber Esferocitosis y Destrucción Esplénica de estos Esferocitos.

La mayoría de los demás Fármacos [como Quinina, Quinidina, Sulfamidas, Sulfonilureas, Fenacetina, Estibofeno y Dipirona] no se adhieren tan firmemente a sus Glucoproteínas, y tanto ellos como los Anticuerpos que originan son eliminados con las maniobras de lavado de las Reacciones de Coombs Directa e Indirecta.

La mayoría de estos Anticuerpos son capaces de Fijar el Complemento [especialmente los de tipo IgM] y esos componentes siguen cubriendo la superficie del Hematíe.

Por eso la **Prueba de Coombs Directa es Positiva utilizando Anti-C3**, pero **no Anti-IgG**.

El Anticuerpo se detecta en la Prueba de Coombs Indirecta sólo cuando se añade el Fármaco a la mezcla de incubación.

La Hemólisis puede ser bastante Intensa, produciendo a veces signos de Hemólisis Intravascular, pero la resolución suele ser rápida después de interrumpir la administración del Fármaco.

e. Hemólisis Inmunitaria por Anticuerpos Fríos.

Los Anticuerpos que reaccionan con Antígenos de tipo polisacárido suelen ser IgM y la Reacción se produce mejor a Temperaturas Inferiores a 37 °C, y de ahí el nombre de "**Anticuerpos que Reaccionan en Frío**".

Pocas veces, el Anticuerpo es una IgG [el Anticuerpo de Donath – Landsteiner de la Eritrohemoglobinuria Paroxística].

Las **Crioaglutininas** pueden producir **Error** en una **Biometría Celular Sanguínea** [Hemograma], Alterando el Análisis Hematológico [**Aumentan la CHCM**]. Este error se corrige Incubando el Tubo de ensayo con Sangre y EDTA a 37 °C, durante veinte minutos, y a continuación se repite el Análisis, dando un Resultado Correcto de CHCM, sí éste ha sido el problema.

Las Crioaglutininas aparecen en dos situaciones:

- Anticuerpos Monoclonales producidos por una Neoplasia o Paraneoplasia Linfocítica, y
- Anticuerpos Policlonales que aparecen en Respuesta a una Infección.

En muchos ancianos, la Neoplasia es una Gammapatía Monoclonal Benigna que no empeora y la Proteína que produce suele ser la única manifestación.

En los Pacientes que tienen Neoplasias No Linfoides, en ocasiones, se encuentran Crioaglutininas.

Aparecen, habitualmente, Crioaglutininas Transitorias en dos Infecciones: la causada por *Mycoplasma pneumoniae* y en la Mononucleosis Infecciosa.

En ambos casos, el Título de Anticuerpos suele ser demasiado Bajo para producir Manifestaciones Clínicas, pero su aparición ayuda a establecer el Diagnóstico. Sólo en ocasiones aparece Hemólisis.

Con menor frecuencia se encuentran Crioaglutininas en otras Infecciones Víricas, y sus manifestaciones suelen ser benignas.

Gracias a su especificidad, el Anticuerpo puede tener Valor Diagnóstico.

Las Crioaglutininas que reaccionan más intensamente con las Células Adultas que con las Fetales [del Cordón] se llaman *Anti-I*.

Estos Anticuerpos se encuentran en los Procesos Linfoproliferativos Benignos [Gammapatía Monoclonal Crónica con Crioaglutininas] y en las Infecciones por *Mycoplasma*.

Los que reaccionan más intensamente con las Células del Cordón se llaman *Anti-i*.

Estos Anticuerpos se encuentran en los Linfomas Agresivos y en la Mononucleosis Infecciosa.

Rara veces el Anticuerpo reacciona con otros Antígenos que son expresados lo mismo por Células Adultas que por Células del Cordón.

Las **Manifestaciones Clínicas** que provoca el **Anticuerpo** cuando el **Paciente se expone al Frío** son de dos Clases: **Aglutinación Intravascular** y **Hemólisis**.

La Acrocianosis es la coloración purpúrea intensa de los miembros, orejas y nariz, cuando la sangre se enfría lo suficiente como para aglutinarse en las venas.

Desaparece al calentar esas partes y no tiene los Caracteres Vasoespásticos del fenómeno de Raynaud.

Los Pacientes también pueden tener síntomas del mismo origen al tomar alimentos o bebidas frías.

La Hemólisis no suele ser grave y se manifiesta por una ligera Reticulocitosis y Aglutinación de la Sangre en los Frotis, así como al pasar la sangre por los Analizadores de Partículas [Citometría de Flujo; dando lugar a un VCM Falsamente Elevado].

La Intensidad de la Hemólisis depende de varios Factores:

- **Título de Anticuerpos.** En los Pacientes con síntomas el Título es, en general, superior a una dilución del suero de 1:2000 y puede ser de hasta 1:50000. Al recoger las muestras para determinar el Título hay que tener cuidado de separar el suero de las células mientras la Temperatura se mantiene a 37 °C para que el Anticuerpo no sea adsorbido por las propias células del Paciente.
- **Amplitud Térmica del Anticuerpo** [Máxima Temperatura a la que el Anticuerpo reacciona con el Hematíe]. En la mayoría de los casos, esa Temperatura es de 23 a 30 °C. Los Anticuerpos que tienen una Amplitud Térmica mayor [de hasta 37 °C] producirán Hemólisis más Intensa, pues es más probable que los Hematíes estén sometidos a esas Temperaturas mientras circulan.
- **Temperatura Ambiental.** Como la reacción puede ocurrir tan sólo a Temperaturas inferiores a las del cuerpo, los principales Factores Determinantes de la Tasa de Hemólisis son la Frecuencia y la Intensidad de la Exposición al Frío.

La Hemólisis de estos casos se debe fundamentalmente a la Acción Hemolítica del Complemento, pues no existen Receptores Fc funcionantes para los Anticuerpos IgM.

El Complemento se fija fácilmente, ya que basta una sola molécula de Complemento para que se produzca la unión de C1 y comience la secuencia de reacciones.

Sin embargo, los Hematíes humanos normales son muy resistentes a la Acción Hemolítica del Complemento gracias a varios mecanismos de defensa.

Por eso aparecerá una Hemólisis Masiva con la Hemoglobinuria sólo cuando haya una Activación Masiva del Anticuerpo, como ante un enfriamiento brusco.

La Activación del Complemento es intensa siempre porque en la Superficie del Hematíe se Acumula un **Producto de Degradación del C3**, el **C3dg**.

Esto es lo que se detecta con los Antiseros apropiados en la Prueba de Coombs Directa en todos los Pacientes con una enfermedad importante por Crioaglutininas.

La mejor manera de Tratar las Manifestaciones Cutáneas y la Hemólisis de este proceso es manteniendo al Paciente en un Ambiente Templado.

La Esplenectomía no suele servir en este proceso.

Los Glucocorticoides tienen una eficacia limitada, aunque los Pacientes con la variedad pantérmica de la Enfermedad por Crioaglutininas pueden responder favorablemente a este Tratamiento.

En los Pacientes con una Gammapatía Monoclonal Benigna es frecuente el empleo de Clorambuzilo o la Ciclofosfamida, pero la eficacia de este Tratamiento suele ser escasa.

El Tratamiento adecuado de una Neoplasia Maligna responsable de la presencia de Crioaglutininas muchas veces consigue reducir el Título de Anticuerpos y la Intensidad de la Hemólisis.

La Enfermedad Crónica por Crioaglutininas no tiene tendencia a remitir.

El Pronóstico general está dominado por el Proceso Linfoproliferativo subyacente, sí lo hay.

En los Pacientes en quienes la Enfermedad con Crioglobulinas parece surgir espontáneamente, el Proceso Linfoproliferativo Maligno puede empezar a manifestarse varios años después.

f. **Criohemoglobinuria Paroxística [CHP].**

Actualmente rara.

La CHP era más frecuente cuando la Prevalencia de la Sífilis Terciaria era más frecuente.

Ahora, la Mayoría de los Casos son Secundarios a una Infección Vírica o son de Carácter Autoinmunitario.

La CHP se debe a la formación del Anticuerpo de Donath – Landsteiner, que se dirige contra el Antígeno P y puede inducir una Lisis mediada por el Complemento.

Los Ataques son Precipitados por la Exposición al Frío y se Asocian a Hemoglobinemia y Hemoglobinuria, Fiebre con Escalofríos, Dolor de Espalda, Abdomen y Piernas, Cefalea y Malestar.

Los Pacientes se recuperan rápidamente del Episodio Agudo y no suelen tener síntomas en los intervalos.

Cuando este Cuadro es Secundario a una Infección Vírica [por ejemplo, el Sarampión y Parotiditis en los niños] suele curar espontáneamente, pero puede ser grave.

Aunque la Prueba de Coombs Directa puede servir para demostrar la presencia del Complemento [raras veces IgG], a veces es completamente negativa.

El Diagnóstico se establece demostrando la presencia de Anticuerpos IgG que reaccionan en frío, bien por Pruebas de Hemólisis [cuando su título es muy alto] o bien mediante Pruebas de Aglutininas Especiales.

Cuando la CHP es Secundaria a la Sífilis responde favorablemente al Tratamiento específico de este proceso.

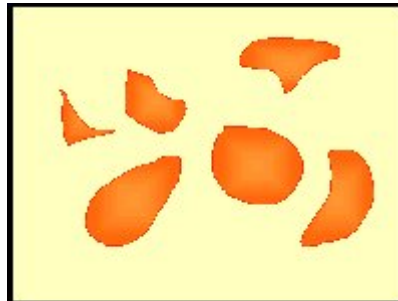
La CHP Autoinmunitaria Crónica puede mejorar con Prednisona o Citotóxicos [Azatioprina o Ciclofosfamida], pero no responde a las Esplenectomía.

La Evolución natural de esta Enfermedad se prolonga durante muchos años.

g. Hemólisis por Traumatismos en la Circulación.

Los Hematíes pueden romperse en Fragmentos por Acción de los Impactos Mecánicos que sufren mientras circulan por los vasos sanguíneos.

Esto provoca constantemente Hemólisis Intravascular y aparición, casi siempre, de Fragmentos Celulares llamados **Esquistocitos**.



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>

Los Esquistocitos se reconocen por Bordes Puntiagudos que quedan cuando no se reparan, de forma defectuosa, las Roturas de la Membrana del Hematíe.

Estos Traumatismos Mecánicos producen Hemólisis en tres Circunstancias Clínicas:

- Cuando los Hematíes pasan por Pequeños Vasos situados en la Superficie de las Prominencias

Óseas y sufren Impactos Externos en el curso de la Actividad Física.

- Cuando la Sangre Atraviesa una zona donde existe un Gradiente de Presión causado por una Válvula Cardíaca Anormal o una Prótesis Valvular, y
- Cuando el Depósito de Fibrina en la Microcirculación les pone en Contacto con un Obstáculo o Barrera Física [Microvascular] que los Fragmenta.

i. **Impactos Externos.**

Se han observado Hemoglobinemia y Hemoglobinuria en un pequeño porcentaje de individuos que han emprendido una Marcha o una Carrera Prolongadas, especialmente sobre una superficie dura y llevando calzado de suela fina.

Está demostrado el papel del Traumatismo Externo en este proceso porque la Hemólisis puede evitarse colocando una plantilla blanda en el calzado del corredor.

Se han descrito parecidas formas de Hemólisis después de practicar el "karate" y de tocar el "bongo" con las manos.

No se ha demostrado ninguna anomalía de los Hematíes, ni siquiera durante los episodios agudos.

Las personas predispuestas presentan Hemoglobinemia y Hemoglobinuria al exponerse a las condiciones antes citadas.

Como consecuencia de la Lesión Muscular que sobreviene durante algunas de estas actividades puede aparecer también Mioglobinuria [Aumento de los Niveles séricos de Mioglobina (cinética en "meseta") y CK Total], pero la Función Renal se conserva.

No se necesita ningún Tratamiento específico, salvo utilizar un calzado más apropiado para correr.

ii. Hemólisis por Fragmentación Macrovascular.

Aproximadamente en un 10% de Pacientes con Válvulas Aórticas Artificiales, aparece Hemólisis por Fragmentación de los Hematíes.

Esta incidencia es algo mayor en las válvulas con ocluidores de estelita [aleación metálica] que de silastic [silicona], en las válvulas pequeñas que en las grandes, y también cuando la válvula está forrada o hay una fuga paravalvular.

La Hemólisis Traumática es rara en las Válvulas Porcinas.

Puede aparecer hemólisis intensa después de reparar un "ostium primum" o un defecto de almohadilla endocárdica con un parche artificial.

Las prótesis de válvula mitral también se han asociado a Hemólisis, pero como el gradiente de presión a su través es más bajo que el existente en prótesis aórticas, la incidencia de la Hemólisis es menor.

En algunos Pacientes con estenosis aórtica intensa y calcificada la supervivencia de los Hematíes está moderadamente reducida y la Anemia es escasa o nula.

En realidad, casi todas las lesiones intracardíacas que alteran la Hemodinámica pueden acortar en cierta medida la vida de los Hematíes.

Además, se ha observado la Hemólisis Traumática en los Pacientes sometidos a una Derivación Aorto-Femoral.

1. Manifestaciones Clínicas. Datos de Laboratorio.

En casos graves, la Cifra de Hemoglobina [Hb] Desciende hasta 7 a 5 g/dL [Anemia Severa], con Aumento del Número de Reticulocitos [RET] y Hematíes Fragmentados en Sangre Periférica [FROTISP].

Descenso del Nivel sérico de Haptoglobina [HPT] y Elevación del Nivel sérico de Lactato Deshidrogenasa [LDH, LD].

Se producirá Hemoglobinemia y Hemoglobinuria.

La Pérdida de Hierro [con la Hemoglobina o la Hemosiderina] por la Orina puede inducir a un Déficit de éste.

La Prueba de Coombs Directa Raramente es Positiva.

2. Patogenia.

Varios Factores se combinan para producir la Fragmentación de los Hematíes cuando hay Prótesis:

- La Acción de Cizallamiento causada por las Turbulencias del Flujo Sanguíneo, especialmente cuando la sangre se ve forzada a pasar a gran presión por un orificio estrecho [por ejemplo, una fuga paravalvular alrededor de la válvula aórtica].
- Traumatismo Mecánico directo sobre los Hematíes en el momento en que la pieza oclusora se cierra sobre la prótesis valvular, y
- Depósitos de Fibrina sobre los puntos de unión rotos.

3. Tratamiento.

El Déficit de Hierro debe corregirse Administrando Hierro por Vía Oral.

La Elevación que se obtiene de la Cifra de Hemoglobina permite, a veces, que Disminuya el Gasto Cardíaco y se Reduzca con ello la Intensidad de la Hemólisis.

Cuando estas medidas fracasan hay que reparar cualquier fuga paravalvular o cambiar la válvula artificial.

g. Causas Microvasculares de la Hemólisis Traumática.

Si se Depositán Microtrombos de Fibrina y Plaquetas en las Arteriolas, los Hematíes pueden quedar Atrapados en ellas.

Alteraciones de la Pared Vascolar. Procesos como la Hipertensión Maligna, la Eclampsia, el Rechazo de un Trasplante Renal, el Cáncer Diseminado, los Hemangiomas o la Coagulación Intravascular Diseminada [CID: Dímero D > 5 mg/dL y Antitrombina III inferior al 80%] puede provocar Hemólisis Traumática.

La Intensidad de la Hemólisis inducida por este grupo de procesos suele ser bastante leve, aunque en Sangre Periférica puede haber un número sorprendente de Fragmentos Hemáticos [Esquistocitos].

En algunos Pacientes se observa, a veces, Trombocitopenia intensa [Número de Plaquetas \leq 50.000 / mm³].

El Tratamiento se debe dirigir en cada caso a la Enfermedad Primaria.

Así, neutralizando el rechazo de un injerto renal, tratando la hipertensión maligna y la eclampsia, controlando un cáncer, etc., se podría interrumpir el Proceso Hemolítico.

No está clara la importancia relativa de la Alteración Vascolar Primaria ni del Depósito de Fibrina como Agentes Causantes de la Hemólisis.

h. Púrpura Trombótica Trombocitopénica.

Este proceso se caracteriza por Lesiones Arteriolas de diversos Órganos que contienen Trombos Plaquetarios y

provocan Trombocitopenia y Anemia Hemolítica debida a la Fragmentación de Hematíes.

La Hipoxia Tisular resultante de la oclusión puede ocasionar un Fracaso Funcional de los Órganos [Fracaso Multiorgánico], que se manifiesta con mayor frecuencia en el Sistema Nervioso o en el Riñón.

Afecta a personas de cualquier edad, pero principalmente a adultos jóvenes, y más a menudo a mujeres.

i. Manifestaciones Clínicas.

Los cinco datos clásicos de la PTT son:

- Anemia Hemolítica con Fragmentación de los Hematíes y Signos de Hemólisis Intravascular,
- Trombocitopenia,
- Manifestaciones Neurológicas Difusas No Focales,
- Deterioro de la Función Renal, y
- Fiebre.

Estos signos y síntomas [*"asociación de signos"*] aparecen con ciertas variaciones según el número y localización de las Lesiones Arteriolares.

La **Anemia** puede ser desde **Leve** [$Hb \geq 10$ g/dL] hasta **Severa** o **Grave** [$Hb \leq 8$ g/dL].

La Trombocitopenia evoluciona, en general, de forma paralela.

Los Síntomas Neurológicos y Renales suelen observarse, únicamente, cuando el Recuento de Plaquetas es Significativamente Bajo [de 20000 a 30000 / mm³].

No siempre hay Fiebre.

El comienzo de la PTT puede ser muy agudo, pero evoluciona durante días o semanas en la mayoría de los Pacientes y, en ocasiones, prosigue durante meses.

Si se alteran el cerebro o el riñón, su fracaso funcional suele ser, en último término, la causa de la muerte.

Al principio puede encontrarse Proteinuria [Nefropatía: Proteínas Totales en Orina ≥ 100 mg/dL], presencia de Cilindros

en el Sedimento Urinario y una Elevación Moderada del Nivel sérico de Nitrógeno Ureico [BUN = Nivel sérico de Urea / 2.1].

El Nivel sérico de Nitrógeno Ureico [Urea / 2.1] sigue Elevándose al tiempo que disminuye la Diuresis [Volumen Diario de Orina] sí el Paciente evoluciona hacia la Insuficiencia Renal [Nivel sérico de Creatinina \geq 2 mg/dL].

Las Manifestaciones Neurológicas aparecen en más del 90% de los casos que acaban en muerte.

Al principio puede haber cambios de estado mental, como confusión, delirio o trastornos del nivel de conciencia.

Entre los Signos Focales cabe citar Convulsiones, Hemiparesia [**Disminución de la Fuerza Muscular que afecta a una parte del cuerpo. Grado inferior de la Hemiplejia**], Afasia y Defectos del Campo Visual.

Estos Signos Neurológicos pueden fluctuar y terminar en Coma.

La participación de los Vasos Miocárdicos puede causar la muerte repentina de algún Paciente.

Se puede Evaluar la Gravedad del Proceso por la Intensidad de la Anemia y la Trombocitopenia, así como por el Nivel sérico de LDH [Destrucción Tisular], que se Eleva como consecuencia de la Hemólisis Intravascular.

Las Pruebas de Coagulación, como el INR [(Tiempo de Protrombina del Paciente / Tiempo de Protrombina Control] elevado al exponente ISI], el Tiempo de Tromboplastina Parcial [APTT] y la Concentración de Fibrinógeno y de los Productos de Degradación de la Fibrina (Dímero D) suelen ser normales o presentan sólo ligeras alteraciones.

¡¡ Se debe emplear el INR en vez del Tiempo de Protrombina o el Índice de Quick !!

¿Por qué?

- **El Tiempo de Protrombina se mide en segundos. Los segundos que tarda en coagular un plasma después de agregarle reactivos, siendo esto una Técnica Interna de Laboratorio. ¿Se imaginan ustedes que se les diera un resultado de glucemia en segundos [los que tarda en**

realizarse la cinética de este parámetro], en vez de en mg/dL o en Unidades SI [mmol/L]?

- Lo ideal sería que el Nivel Plasmático de Protrombina se pudiera mostrar en unidades [mg/dL, etc.] y No en Segundos [Tiempo de Reacción].
- Los Valores Normales del Tiempo de Protrombina Varían cada cierto Tiempo [meses] en un Laboratorio dependiendo del Número de Lote de Reactivo que empleemos o del Autoanalizador [Variando, por consiguiente, continuamente, los Valores de Normalidad del Tiempo de Protrombina y los del Índice de Quick].
- Ni que decir tiene lo que Varía de un Hospital a Otro, caso de que un Paciente con Tratamiento Anticoagulante Oral [TAO] se Desplace a otro Hospital o Población, por ejemplo, por vacaciones.
- Para esto se inventó el INR [Ratio Internacional]: [(Tiempo de Protrobina del Paciente en segundos / Tiempo de Protrobina Control en segundos) elevado al exponente ISI].
- Nosotros, en la actualidad, empleamos el Reactivo Hepato-Quick de Roche®, con una cinética muy alargada, que nos permite englobar en la misma curva a los Pacientes con TAO y sin TAO. Y, lógicamente, el Tiempo de Protrombina estará Alargado y el Índice de Quick Disminuido, con respecto a las cifras tradicionales [12 segundos ⇔ 100%].
- Un INR normal oscila entre 1.20 y 0.80.
- Se podrá Intervenir Quirúrgicamente a un Paciente con tiempos de hasta 1.5

- Si el INR es superior a 1.5, se debe hacer un "Parte Interconsulta" a la Consulta de Hematología.
- El INR de un Paciente con TAO debe Oscilar entre Valores 2 y 3, generalmente, a excepción de Trombosis Venosas Profundas, donde estos límites se amplían.

Si las Pruebas de Coagulación indican un Consumo Importante de Factores Procoagulantes, hay que dudar del Diagnóstico de PTT.

Alrededor del **20% de los Pacientes tienen Anticuerpos Antinucleares [ANA] Positivos.**

ii. Patogenia.

Las Manifestaciones se pueden explicar por el Depósito Localizado de Trombos de Plaquetas.

La Aglutinación de las Plaquetas está mediada por Multímeros insólitamente grandes de Factor de von Willebrand.

Los Pacientes con PTT han Adquirido un Anticuerpo que inhibe una proteasa que normalmente escinde el Factor de von Willebrand.

Las arteriolas están llenas de material hialino, supuestamente formado por Fibrina y Plaquetas, y bajo el endotelio de los vasos no afectados hay un material similar.

Los estudios de Inmunofluorescencia han demostrado la presencia de Inmunoglobulinas y de Complemento en las arteriolas.

También suele haber Microaneurismas.

La asociación de la PTT al Embarazo, el SIDA, el LES, la Esclerodermia y el Síndrome de Sjögren, sugiere el origen inmunitario de este proceso.

iii. Diagnóstico.

La coincidencia de Anemia Hemolítica con Hematíes Fragmentados, Trombocitopenia, Pruebas de Coagulación Normales, Fiebre, Trastornos Neurológicos e Insuficiencia Renal, es prácticamente patognomónica de PTT.

Aunque no suelen ser esenciales para el Diagnóstico, las Biopsias Cutánea y Muscular, de Encías, Ganglios Linfáticos o Médula Ósea, pueden mostrar las Alteraciones Típicas de las Arteriolas.

La PTT debe distinguirse la Púrpura Trombocitopénica Idiopática [PTI] o del Síndrome de Evans [la primera además, de la Anemia Inmunoheolítica] por el Hallazgo de Hematíes Fragmentados, pero no Esferocitos, en Sangre periférica y de una Prueba de Coombs Negativa [es Positiva en el Síndrome de Evans].

iv. Tratamiento.

La Plasmaféresis permite sobrevivir a más del 90% de Pacientes si el Tratamiento se aplica de forma inmediata.

Muchos Pacientes requieren una o incluso dos sesiones diarias de Plasmaféresis con reposición del plasma.

Si se obtiene Respuesta [nos lo indicaría: la Elevación del Número de Plaquetas, la Disminución de los fragmentos de Hematíes en el Frotis de Sangre periférica y la Disminución del Nivel sérico de LDH] se pueden distanciar progresivamente las sesiones de Plasmaféresis, pero, a menudo, hay que mantenerlas durante semanas a meses.

A la mayoría de los Pacientes se les administra también Glucocorticoides y, a veces, Agentes que Actúan sobre las Plaquetas [Dipiradamol, Sulfinpirazona, Dextrano, Ácido Acetilsalicílico, Ticlopidina], aunque se desconoce su eficacia.

En los Pacientes que no responden a la Plasmaféresis se han utilizado Inmunodepresores, como Vincristina o Ciclofosfamida, así como la Esplenectomía.

Ni siquiera el Coma es una contraindicación para el Tratamiento, pues la Recuperación Neurológica Completa es la Regla en los Pacientes que Responden.

Se han visto recaídas en un 10%, aproximadamente, de los casos, pero habitualmente responden a las medidas terapéuticas.

No se realizan Transfusiones de Plaquetas porque pueden desarrollar Episodios de Trombosis.

i. Síndrome Hemolítico – Urémico.

Este proceso es parecido a la PTT y se caracteriza por las mismas Lesiones Arteriolares., que pueden Quedar Confinadas al Riñón y unos Datos de Laboratorio Similares.

Suele aparecer en niños pequeños.

Es frecuente que haya unos pródromos de diarrea sanguinolenta gastroentérica causada por Escherichia coli O157:H7 [Enterobacteria que no fermenta el sorbitol y es productora de verotoxinas], y se supone que las lesiones se deben a la elaboración de verotoxinas de tipo Siga que se fijan a las células endoteliales de los vasos renales.

Se han publicado casos de este proceso que se asociaron a la ingestión de carne poco cocida.

Muy raras veces el proceso es de presentación familiar.

Los pacientes tienen Anemia Hemolítica Aguda, Púrpura Trombocitopénica e Insuficiencia Renal Aguda Oligúrica.

La mayoría de los casos cursa con Hemoglobinuria y Anuria.

A diferencia de la PTT, las manifestaciones Neurológicas son poco frecuentes.

Los Datos de Sangre periférica y las Pruebas de Coagulación no suelen diferir de los de la PTT.

Estos Pacientes se tratan con Plasmaféresis, Diálisis y Transfusiones.

Es dudosa la eficacia de los Glucocorticoides, el Dextrano y la Heparina.

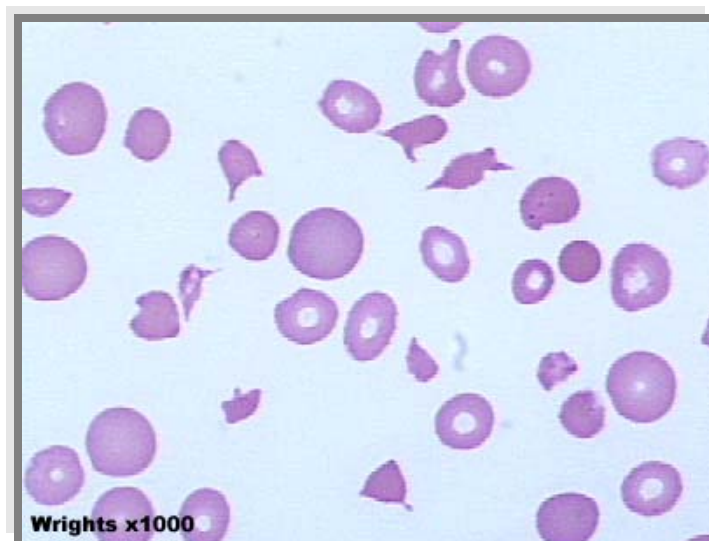
En los niños, la mortalidad alcanza el 5 a 20%, pero es considerablemente mayor en los adultos.

Se ha descrito un proceso parecido al Síndrome Hemolítico – Urémico en los sujetos adultos tratados con Mitomicina C, un fármaco antineoplásico que se emplea, generalmente, combinado con otros medicamentos.

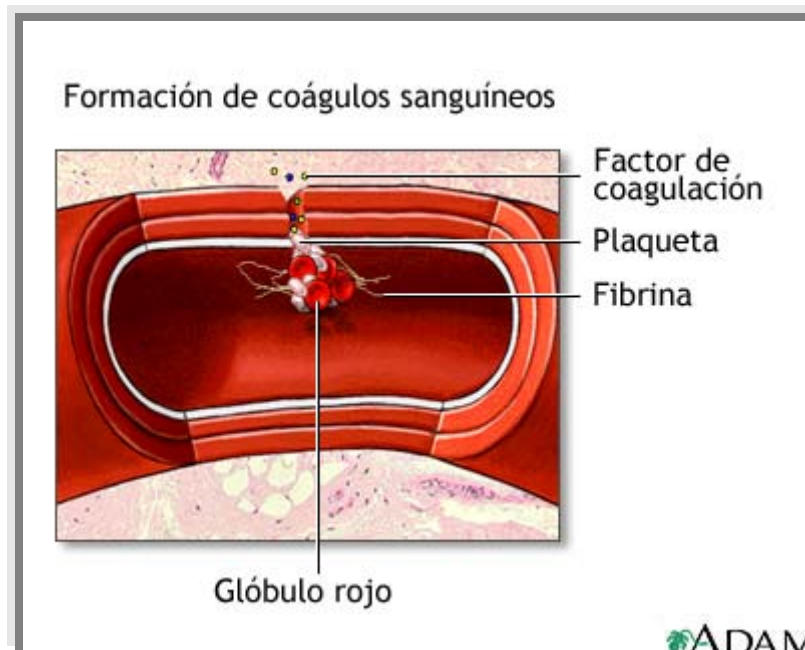
También puede aparecer en los Pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia junto con un autotrasplante de células madre.

j. Coagulación Intravascular Diseminada.

Cuando el Sistema de Coagulación se activa indebidamente en el plasma, la Acumulación consecutiva de Fibrina en los Pequeños Vasos puede provocar la Fragmentación de los Hematíes en la Microcirculación [Anemia Hemolítica Microangiopática].



<http://members.tripod.com.ar/labalassia/Especialidades/Hematologia/Atlasgrojos/Fragmentocitos.htm>



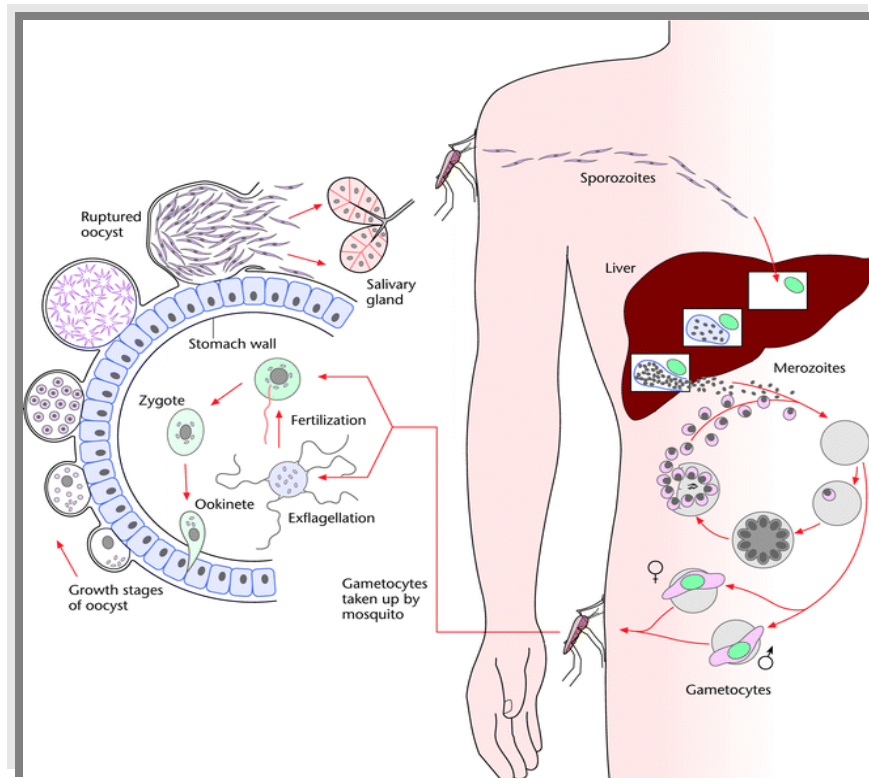
Esto ocurre, aproximadamente, en un 25% de los pacientes con CID.

La intensidad de la Hemólisis es mucho menor en la CID que en la PTT o en el Síndrome Hemolítico – Urémico, y la Anemia con Reticulocitos y Hematíes Nucleados es sumamente rara.

k. Alteración de la Membrana Eritrocitaria por Acción Tóxica Ambiental.

Diversas Infecciones pueden Acompañarse de Hemólisis Intensa.

Los **Microorganismos** de la Bartonelosis [descrita, en 1911, por el bacteriólogo Barton de Harward], el Paludismo y la Babebiosis, parasitan directamente a los Hematíes.

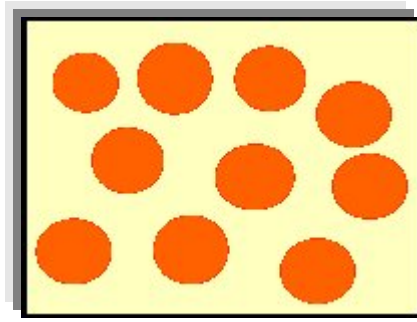


El *Clostridium welchii* elabora una fosfolipasa que es capaz de escindir la unión fosforil de la lecitina, que va seguido de la lisis de los Hematíes humanos.

Así mismo, es frecuente observar una Hemólisis Leve y Transitoria acompañando a la bacteriemia causada por otros Microorganismos, como Neumococos, Estafilococos y *E. coli*.

Puede haber Hemólisis consecutiva a la acción directa de los Venenos de Serpientes y Arácnidos sobre los Hematíes.

Aunque el veneno de cobra produce una lisis directa *in vitro*, el proceso morboso provocado por la mordedura de una serpiente cobra es una Hemólisis moderada asociada a **Esferocitosis**.



Las picaduras de arañas, especialmente la de la araña reclusa parda, producen Hemólisis Intravascular Aguda asociada a Esferocitosis y Fragmentos del Complemento sobre el Eritrocito.

El Proceso Hemolítico persiste durante varios días a una semana.

El **Cobre** Hemoliza directamente a los Hematíes.

Se ha observado Hemólisis después de exponer a una persona a las Sales de Cobre [por ejemplo, durante la Diálisis].

En la Enfermedad de Wilson se producen Episodios Transitorios de Hemólisis.

La **Membrana de los Hematíes es Inestable a Temperaturas Superiores a 49 °C**, las cuales desnaturalizan la Espectrina, una proteína del esqueleto eritrocitario.

A Temperaturas Superiores, los Hematíes forman una serie de prominencias, grietas o hendiduras, que luego son reparadas.

Las personas que han sufrido **Quemaduras Extensas** muestran Esferocitosis acusada, así como Hemoglobinemia y, a veces, Hemoglobinuria.

i. **Anemia con Acantocitos y Equinocitos en Cirrosis Hepáticas Avanzadas.**

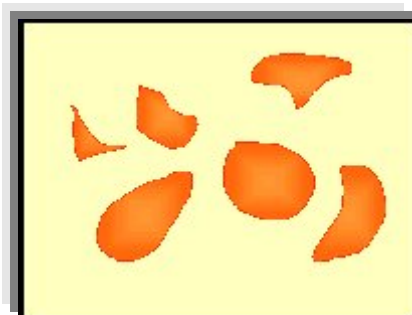
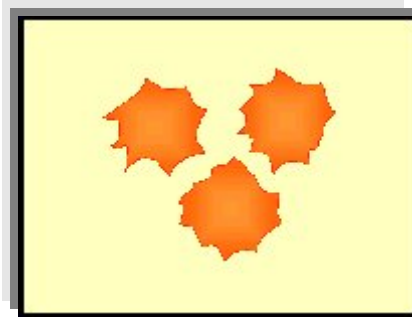
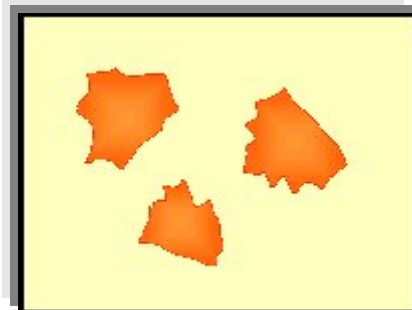
De este tema ya se ha escrito en el capítulo de las Anemias Hipoproliferativas.

Se observa Anemia Hemolítica con Formas Extrañas de los Hematíes:

- Acantocitos [Células en Espuela].
- Equinocitos [Células Espiculadas].
- Esquistocitos [Fragmentos de Hematíes].

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.ht>

m



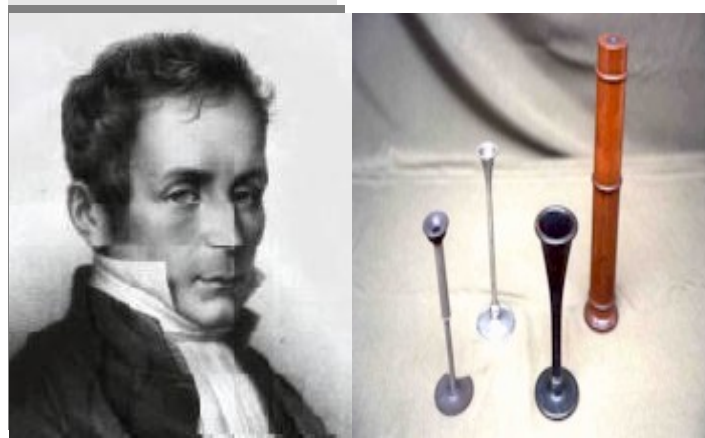
Estas Formas Hemáticas aparecen en 5% de los Pacientes que padecen una Enfermedad Hepatocelular Grave, como la Cirrosis Terminal, normalmente, Debida a la Ingesta Prolongada de Alcohol [Cirrosis de Laennec].

RENÉ THÉOPHILE HYACINTHE LAENNEC [1781-1826].

<http://www.revistamedica.8m.com/histomed70b.htm>

Nació en Quimper, en la Bretaña, en 1781 creciendo cerca de Nantes en casa de un tío médico, Guillaume Laennec, buen médico

práctico y humanista. A su lado, el adolescente aprendió las letras clásicas y vio nacer su Vocación de Médico.



A los 19 años de edad, becado como Elève de la Patrie, partió a Paris a la École Spéciale de Santé, a seguir los estudios formales de Medicina, en los que pronto se distinguió. En el concurso nacional de premios de Medicina de 1803 obtuvo dos de los cuatro premios. En la prueba de Cirugía, en que tuvo que practicar una amputación del húmero, le ayudó Dupuytren, uno de los cirujanos más destacados de la época, creador de numerosas técnicas operatorias, recordado por la contractura palmar y por la fractura del extremo inferior de la tibia. Laennec se doctoró cuatro después.

En 1816 Laennec fue nombrado médico jefe del hospital Necker e Inventó el Estetoscopio. En el Collège de France sucedió a Corvisart como profesor.

Tres son las principales contribuciones de Laennec: la Invención del Estetoscopio, la Delimitación de Cuadros Semiológicos de Enfermedades Cardíacas y Pulmonares, y la Descripción de numerosas Lesiones Anátomo-Patológicas.

En aquella época, se practicaba la Auscultación Inmediata apoyando el oído directamente al pecho. El procedimiento tenía varios inconvenientes, entre ellos, la dificultad de percibir ruidos en pacientes obesos, y el atropello al recato de mujeres.

En 1819, apareció su obra de dos voluminosos tomos "De l'auscultation médiante ou traité de diagnostic des maladies des poumons et du coeur fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration" . Con la minuciosidad del sensualista había estado delimitando los cuadros semiológicos y para ello se había apoyado en las autopsias.

Son numerosas las lesiones que caracterizó en sus excelentes descripciones, entre ellas: Bronquiectasias, Enfisema Pulmonar, Edema e Infarto Pulmonares, Neumonía Lobar, Gangrena Pulmonar,

Pneumotórax, Pleuresía, Tuberculosis Pulmonar y el Compromiso Tuberculoso de otros órganos, entre ellos de las Meninges.

Se adelantó, en más de medio siglo, en reconocer que los tubérculos y el exudado gelatinoso y caseoso correspondían a la misma enfermedad y no, a dos distintas como se creía entonces. Se había dado cuenta, sin usar el Microscopio, que una forma podía transformarse en otra. La creencia dualista, apoyada por Virchow, iba a persistir hasta el descubrimiento de Koch.

El nombre de Laennec está asociado a una forma de Cirrosis Hepática.

Curiosamente esto no se debe a que haya hecho algún aporte sobre el tema, sino simplemente a una nota a pie de página proponiendo el Nombre de Cirrosis [kírrós, amarillo] para el Hígado Granular, Indurado y Amarillento encontrado en la autopsia de un caso con Enfisema Pulmonar.

En 1926, el año de su muerte, apareció la Segunda Edición de su Obra con el simple Título de "Traité d'auscultation mediate".

En ella cuenta cómo le ocurrió un accidente de Contagio Tuberculoso: veinte años atrás, examinando una vértebras tuberculosas, la sierra le había erosionado el índice de la mano izquierda. Refiere con detalle cómo se desarrolló la lesión que apareció tras el accidente y cómo se la trató.

1. Manifestaciones Clínicas.

La Anemia es más Intensa de la que se observa en la Cirrosis No Complicada.

El Valor del Hematocrito oscila entre 16 y 25%.

Siempre hay Esplenomegalia y es más pronunciada que en los Cirróticos sin este tipo de Anemia.

A veces hay **Ictericia Intensa [Aumento del Nivel sérico de Bilirrubina Indirecta, No Conjugada]** debida a **Hemólisis** y a la **Insuficiencia Hepática [Cirrosis e Hipertensión Portal]**.

Los Hematíes tienen Forma Irregular y Presentan numerosas **Espículas [Equinocitos, Acantocitos]**, y en la Sangre Periférica se encuentran, habitualmente, un pequeño número de **Fragmentos Eritrocitarios de Forma Abigarrada [Esquistocitos: Hematíes que han sido mordidos en los**

“cordones del Bazo”, debido a que eran Acantocitos o Equinocitos, y que han conseguido atravesar este obstáculo].

Hay **Reticulocitosis** y Otros Signos de Hemólisis.

Las Pruebas Funcionales Hepáticas y de Laboratorio, dan resultados parecidos a los que ofrecen la mayoría de los Pacientes con **Cirrosis Grave**.

El Nivel sérico de **Pseudocolinesterasa** estará **Disminuido** [Implica: **Hepatopatía Crónica**].

Nivel sérico de **Bilirrubina Total Aumentado**, a costa de la **Bilirrubina Indirecta** [que puede ser ≥ 5 mg/dL; en las Hemólisis Sin Afectación Hepática, la Bilirrubina Indirecta no suele “pasar” de 5 mg/dL].

Los **Niveles séricos de GOT [AST] y GPT [ALT]** pueden estar **Ligeramente Elevados** o ser **Normales** [ya que quedarán pocos Hepatocitos que se vayan a destruir y “verter sus enzimas a la circulación”].

El **Nivel sérico de Proteína C Reactivo** estará **Aumentado**, marcando un **Proceso Inflamatorio**.

El **Nivel sérico de Ferritina** estará **Aumentado**, implicando un **Proceso Crónico** y una **Inmovilización de los Depósitos Medulares de Hierro** por la Inflamación.

En definitiva, estaremos frente:

- A una **Anemia Hemolítica** por **Acantocitos** y **Equinocitos**, con **Aumento del Nivel sérico de Bilirrubina Indirecta** y **Disminución** del de la **Pseudocolinesterasa** [Colinesterasa del suero; la Colinesterasa “Genuina” o “Verdadera” es la que está dentro de los Hematíes y Obtenemos en el Laboratorio después de lisis éstos].
- Junto a una **Anemia en Relación con un Proceso Crónico Inflamatorio**.

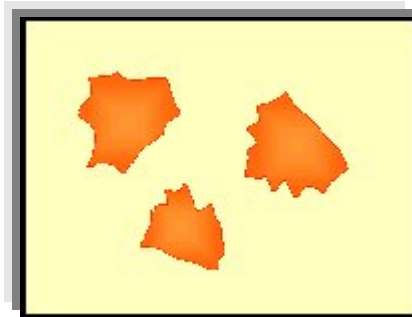
La Semivida de los Hematíes Disminuye hasta abreviarse a los 6 días [siendo lo normal de 26 a 32 días].

El bazo es el órgano que los destruye.

Los Hematíes Normales Transfundidos a un Paciente que padece este proceso Adquieren el Defecto y su Supervivencia es Parecida a la de los Hematíes del Paciente.

2. Patogenia.

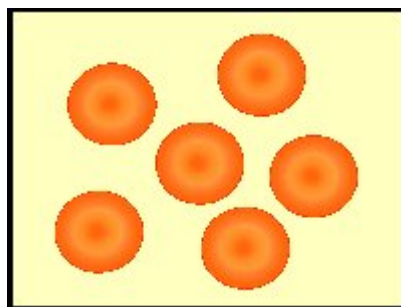
La Superficie de la Membrana de un **Acantocitos** contiene un Exceso de Colesterol del 50 al 70%, aunque la cantidad total de Fosfolípidos es normal.



Acantocitos: Hematíes en Forma de Espuela [“spur cells”].
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>

El Aumento de Colesterol, en la Membrana del Hematíe es debido, al **Déficit** de la **Enzima LCAT**.

Esto es distinto de lo que ocurre en los **Hematíes en Diana**, más frecuentes, que se encuentran en las Hepatopatías y que tienen un Exceso tanto de Colesterol como de Fosfolípidos.



Dianocitos.

Entre Otras Teorías, esto se debe a la existencia en el suero de una Lipoproteína de Baja Densidad que es Anormal y que tiene un Cociente Molar: Colesterol Libre [No Esterificado] / Fosfolípidos Elevado.

La cantidad de Colesterol desproporcionadamente alta con respecto a los Fosfolípidos Disminuye la Fluidéz de la Membrana de los Acantocitos y Equinocitos, Volviéndola Rígida, y por tanto, Disminuye la Deformabilidad del Hematíe.

Estos **Hematíes Rígidos** y cargados de **Colesterol** no pueden atravesar el Filtro Esplénico, aún más Obstruido por la **Esplenomegalia Congestiva** de la **Cirrosis [Hipertensión Portal]**.

Los "Hematíes" que consiguen pasar estos Filtros Esplénicos se rompen, y serán los **Fragmentos de Hematíes [Esquistocitos]**. El resto de Hematíes se Lisará [**Hemólisis**] produciéndose **Anemia Hemolítica** e **Hiperbilurrubinemia Total** a costa de la **Bilirrubina Indirecta [No Conjugada]**.

Del Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico, ya se ha escrito en el **Capítulo II: Anemias Hipoproliferativas** [ver Índice Temático].

m. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

Este proceso es peculiar dentro de los Procesos Hemolíticos, por ser un Defecto Intracorporcular Adquirido en la Célula Madre.

i. Manifestaciones Clínicas.

Hay tres Manifestaciones de la HPN que son habituales:

- Anemia Hemolítica,
- Trombosis Venosa, y
- Eritropoyesis Ineficaz.

La Intensidad de la Anemia es sumamente variables, con valores de Hematocrito que van del 20%, e incluso menores, hasta una cifra normal.

Los Hematíes son Normocíticos y Normocrómicos, salvo que aparezca un Déficit de Hierro debido a las Pérdidas prolongadas de éste por la orina.

Habitualmente se encuentra Granulocitopenia y Trombocitopenia Leves como expresión de la Hematopoyesis Insuficiente.

En la mayoría de los Pacientes la Hemoglobinuria sólo se Manifiesta Clínicamente de una Forma Intermitente y en algunos no aparece nunca, pero en todos suele haber Hemosiderinuria.

La ausencia de dos proteínas, el Factor Acelerador de Descomposición [FAD, CD55] y un Inhibidor de Membrana de la Lisis Reactiva [IMLR, CD59] vuelve a los Hematíes más sensibles a la Acción Lítica del Complemento.

El FAD, normalmente, destruye los Complejos Enzimáticos de la Vía Clásica [por Anticuerpos] o de la Vía Alternativa que Activa a C3 y C5.

El CD59 inhibe la conversión del C9 por Acción del Complejo de Ataque de la Membrana C5b-8 hasta formar un Complejo Polimérico capaz de Atravesar la Membrana.

Las Plaquetas también carecen de estas proteínas; sin embargo, la duración de la vida de las Plaquetas es normal.

Por otro lado, la Activación del Complemento estimula la Agregación Plaquetaria y la Hipercoagulabilidad; probablemente, es esto responsable de la tendencia a la Trombosis que se observa en la HPN.

Las Trombosis Venosas son una complicación importante que afecta en torno al 40% de los pacientes en un momento u otro; son menos frecuentes en los asiáticos.

Sobrevienen principalmente en las Venas Intraabdominales [Suprahepáticas, Porta, Mesentérica] y producen un Síndrome de Budd - Chiari, Esplenomegalia Congestiva y Dolor Abdominal.

Pueden aparecer también en los Senos Venosos del Cerebro y son una causa frecuente de muerte en los Pacientes con HPN.

La Médula Ósea puede tener un Aspecto Normocelular, pero los Análisis *in vitro* de los Progenitores Medulares son Anormales.

En el 15 a 30% de los pacientes con Anemia Aplásica que sobreviven prolongadamente aparecerán Células de HPN; en ciertos casos predominarán las manifestaciones de la HPN.

Los Pacientes con HPN pueden atravesar Periodos de Aplasia que duran de semanas a años.

También se observan casos de HPN asociados a otros procesos de las células madre, como Mielofibrosis, y [raramente] a otros Trastornos Mielodisplásicos y Mieloproliferativos.

ii. Patogenia.

La HPN es una enfermedad clonal adquirida que sobreviene en una sola célula madre anormal y que surge como consecuencia de una mutación somática inactivadora de un gen del cromosoma X [*pig-A*] que es importante para la síntesis de la molécula de enganche de Glucosil- Fosfatidil – Inositol [GPI].

Este engarce es necesario para que varias proteínas puedan fijarse a la superficie de la Membrana, y su ausencia parcial o completa impide la presencia de dichas proteínas.

Hasta la fecha, se ha descubierto que los Hematíes de los Pacientes con HPN, carecen de 20 proteínas aproximadamente.

El clon normal de células madre y sus descendientes no desaparecen del todo, y el porcentaje de células anormales varía de un Paciente a otro y de un momento a otro en el mismo Paciente.

iii. Diagnóstico.

La HPN debe sospecharse en toda Persona con una Anemia Hemolítica por lo demás inexplicable, especialmente si existen Leucopenia y Trombocitopenia y hay signos de Hemólisis Intravascular [Hemoglobinemia, Hemoglobinuria, Hemosiderinuria, Nivel sérico de LDH elevado].

Cualquier Persona que se ha recuperado de una Anemia Aplásica debe examinarse periódicamente por si aparecen células con rasgos que tengan valor diagnóstico.

Muchas veces el Diagnóstico se establece Tardíamente porque:

- No se piensa en este proceso;
- La **Hemoglobinuria** se confunde con la **Hematuria** [El Diagnóstico Diferencial se hace Centrifugando la Orina: en la Hematuria habrá un Sedimento con Hematíes [Color Rojo] y un Sobrenadante de orina Color Ámbar o de otro color sí hay más procesos asociados; y en la Hemogobinuria la Orina permanecerá de Color rojo - pardo en su totalidad];
- La Elevación del Nivel sérico de la LDH [LD] se confunde con la que se observa en Hepatopatías; y
- Las Pruebas que suelen emplearse [Prueba de Ham y Prueba de la Lisis con Sacarosa] no son fidedignas.

Durante muchos años, el Diagnóstico de la enfermedad dependía de la Demostración de la Lisis de los Hematíes tras una Activación del Complemento por el ácido [Prueba de Ham o de Lisis en suero acidificado] o por Reducción de la Fuerza Iónica [Prueba de Lisis con Sacarosa].

La prueba más sensible y específica es la determinación, por Citometría de Flujo, de la Ausencia de las Proteínas ligadas al GPI en los Eritrocitos y los Granulocitos [es decir, CD59, FAD].

iv. Tratamiento.

Las Transfusiones son útiles en la HPN no sólo para Aumentar la Hemoglobina sino también para Suprimir la Producción de Hematíes por la Médula Ósea durante los Episodios de Hemoglobinuria continua.

Se prefiere utilizar Hematíes Lavados en lugar de Sangre Completa para Evitar la Exacerbación del Proceso Hemolítico.

A veces, el Tratamiento con Andrógenos consigue una Elevación de la Cantidad de Hemoglobina.

Los Glucocorticoides también Reducen la Intensidad de la Hemólisis, pero deben administrarse en dosis moderadas [15 a 30 mg de Prednisona] y en días alternos.

Dada la Pérdida de Hierro por la orina, es frecuente las Sideropenia.

A menudo, después de Administrar Hierro se produce una Exacerbación de la Hemólisis debida a la formación de un gran número de Hematíes jóvenes, muchos de los cuales son Sensibles al Complemento.

Este problema puede reducirse al mínimo administrando Prednisona [60 mg/día] o Inhibiendo la Médula Ósea con Transfusiones.

Los cuadros de Trombosis Aguda de la HPN, especialmente el Síndrome de Budd–Chiari, deben tratarse con Trombolíticos.

Hay que empezar rápidamente a administrar Heparina, manteniéndola varios días antes de pasar al Tratamiento con Dicumarina.

Para Tratar la Hipoplasia Medular se suele usar Globulina Antitimocito [dosis total de 150 mg/kg en 4 a 10 días].

La Prednisona contrarresta la enfermedad por Inmunocomplejos que se produce como consecuencia de la administración de esta proteína extraña.

En los Pacientes con Hipoplasia o con Trombosis que tienen un Donante Apropriado [un hermano compatible],

especialmente si son jóvenes, debe plantearse el Trasplante de Médula Ósea desde el comienzo de la enfermedad.

Los programas habituales de acondicionamiento son suficientes para erradicar el clon anormal.

V. Anemia Post-Hemorrágica Aguda.

La Capacidad normal de Compensar una Pérdida Aguda de Sangre comprende Mecanismos Cardiovasculares, una Adaptación de la Afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno y un Aumento de la Eritropoyetina en la Médula Ósea.

Los Signos y Síntomas de la Pérdida de Sangre están relacionados con la Cantidad de Sangre que se pierde y el Ritmo Temporal con que progresa la Hemorragia.

Tabla. Signos y Síntomas de la Pérdida de Sangre.

| PERDIDA DE SANGRE | | | |
|-------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| % ^a | Volumen Perdido (mL) | Síntomas | Signos |
| < 20 | < 1000 | Inquietud | <u>Reacción Vasovaqal</u> +/- |
| 20 – 30 | 1000 – 1500 | Ansiedad, DOE. | Hipotensión Ortostática, Taquicardia con el Ejercicio. |
| 30 – 40 | 1500 – 2000 | Síncope al Sentarse o Incorporarse. | Hipotensión Ortostática, Taquicardia en Reposo. |
| > 40 | > 2000 | Confusión , Disnea. | Choque, Mala Perfusión. |

^a Partiendo de un presunto volumen de sangre de 5000 mL [En un adulto de 70 kg].

Las Pérdidas de Sangre de hasta el 20% de la Volemia se toleran gracias una Redistribución del Flujo Sanguíneo mediada

por el Venoespasm Reflejo, pero la existencia de Fiebre o de Dolor puede Dificultar este Mecanismo de Compensación.

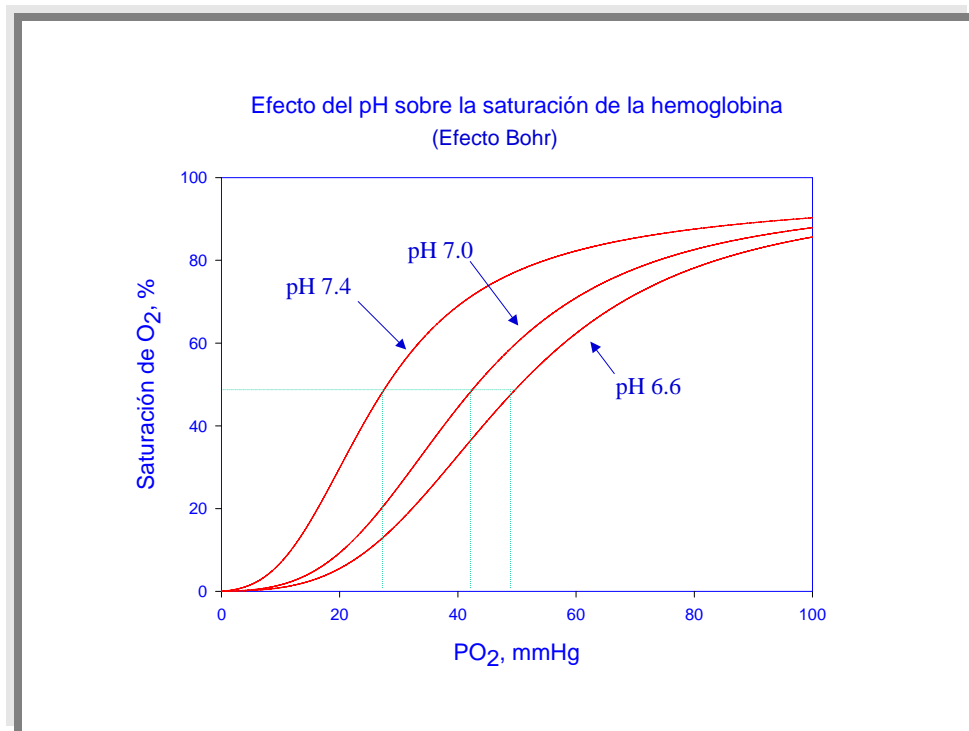
Cuando las pérdidas de sangre son Mayores, la Redistribución del Volumen Sanguíneo es Insuficiente para mantener una Presión Arterial normal: al principio sólo se observan cambios en la Bipedestación, pero cuando las Pérdidas Aumentan Progresivamente aparecen problemas para mantener la presión arterial incluso estando sentado o en posición supina.

Si la Pérdida de Sangre es más Paulatina, el Volumen Plasmático puede Aumentar, pero habitualmente la producción de Albúmina es tardía con respecto a los desplazamientos de los líquidos.

Puede ser necesario que transcurran de 2 a 3 días para que el hígado genere la Albúmina perdida en una Hemorragia de 1500 mL.

La Compensación Hematológica más rápida ante una Pérdida Aguda de Sangre es el Aumento de la Cesión de Oxígeno a los Tejidos.

Esto está mediado en primer lugar por el efecto Bohr, donde el medio más ácido de los tejidos mal profundos desvía la Curva de Disociación de la Hemoglobina hacia la Derecha.



En el plazo de unas pocas horas los Hematíes forman más 2,3-bifosfoglicerato, el cual favorece la liberación de oxígeno a los tejidos.

Estos dos mecanismos son capaces de aumentar considerablemente la capacidad de los Hematíes para ceder oxígeno a los tejidos.

La Respuesta de la Médula Ósea a la Hemorragia está relacionada con la producción de Eritropoyetina en el riñón, consecutiva al estímulo de la menor tensión de oxígeno.

La respuesta normal depende de la producción de Eritropoyetina, de la presencia de Progenitores Eritroides normales en la médula y de una oferta suficiente de Hierro.

Si estos tres Factores son Normales, el número de Reticulocitos comienza a Aumentar en los 2 primeros días, de acuerdo con la salida de dichas células desde la Médula Ósea.

Sin embargo, la Hiperplasia Eritroide tarda de 3 a 6 días en aparecer, y tienen que transcurrir de 7 a 10 días antes de que la Respuesta Eritropoyética se máxima:

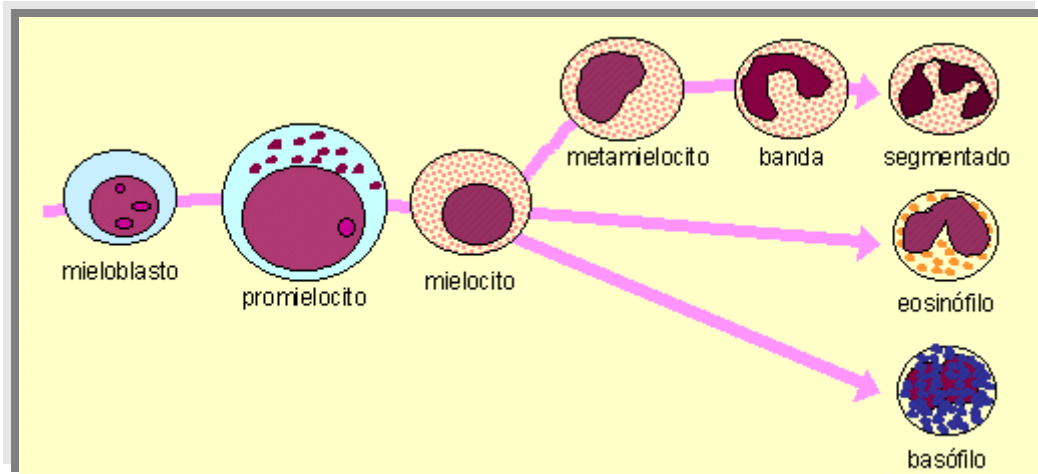
- Produzca un Recuento de Reticulocitos de hasta el 20 al 30%,
- Un Índice Reticulocitario de 3 ó más, y
- Un Aumento acusado del Cociente Medular Elementos Eritroides/Granulocitos.

a. Diagnóstico.

Con frecuencia, es evidente que el Paciente está sangrando, sin embargo, en algunos casos pueden perderse grandes cantidades de sangre en el interior del cuerpo a partir del tubo digestivo [varices esofágicas, cáncer gástrico o del colon], de una rotura del bazo, fracturas u otros traumatismos, o bien por otras lesiones causantes de Hemorragias Masivas en las cavidades peritoneal o pleural o en el espacio retroperitoneal.

Los Pacientes que han sangrado lo suficiente para presentar Hipotensión suelen presentar Anemia, pero ésta sólo es evidente después de reponer la volemia con los líquidos.

La cifra de Granulocitos puede Elevarse hasta 20000 células/ μ L o más, y entre ellos se encuentran formas inmaduras, como los Metamielocitos y Mielocitos.



Citología de la Médula Ósea:

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/mo/index.htm>

Este cambio puede explicarse por la desmarginación Leucocitaria inducida por la Adrenalina en la Sangre Periférica y por el Paso a la Sangre Periférica de los Granulocitos de la Médula Ósea.

Pueden verse también Hematíes Nucleados en la circulación y las Plaquetas pueden superar la cifra de 1000000/ μ L.

La razón de este incremento de las Plaquetas no se conoce muy bien.

La Hemorragia de las Cavidades Internas se acompaña de una Elevación de Bilirrubina Indirecta [No Conjugada] y de un Descenso de la Haptoglobina Sérica [Lisis de Hematíes].

b. Tratamiento.

El Tratamiento del proceso subyacente causante de la Hemorragia es de importancia primordial.

Si la Anemia es Intensa [≤ 8 g/dL] o el Paciente tiene una Hipovolemia suficiente, deben Transfundirse Concentrados de Hematíes.

En casos menos graves no se necesita ningún Tratamiento específico para la Anemia siempre que los riñones del Paciente sean normales [y se espera, por consiguiente, una Respuesta Normal de la Eritropoyetina a la Anemia], que la Médula Ósea funcione normalmente y que haya una Oferta de Hierro Suficiente.



Consultas y Sugerencias: jisolerdi@telefonica.net

[Volver al Inicio del Capítulo V. Cuarta Parte.](#)

Fin.