

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

184



ETIOPATOGENIA DE LAS ANEMIAS

HEMOLITICAS ADQUIRIDAS



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:

FERNANDO SOTO AVENDAÑO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

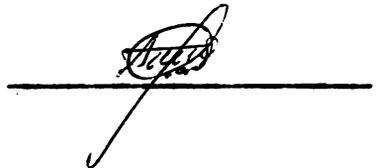
PRESIDENTE: PROFR. JOSE LUIS DOMINGUEZ TORIX.
VOCAL: PROFR. RAUL NIETO CAMACHO.
SECRETARIO: PROFRA. GUADALUPE LETICIA CARRASCO RIVERA
PRIMER SUPLENTE: PROFR. GUILLERMO GONZÁLEZ VARGAS
SEGUNDO SUPLENTE: PROFRA. ENEDINA MARTHA JIMENEZ CASTAÑEDA

LUGAR DE DESARROLLO: BIBLIOTECA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA
NUTRICION Y DEL CENTRO MEDICO, DE LA
CIUDAD DE MEXICO, D.F.

ASESOR: PROFR. JOSE LUIS DOMINGUEZ TORIX



SUSTENTANTE: FERNANDO SOTO AVENDAÑO



A MIS PADRES:

SR. ROSALIO SOTO VELAZQUEZ Y

SRA. ROSARIO AVENDAÑO ANGULO

GRACIAS POR SU APOYO.

**AL DR. JOSE LUIS DOMINGUEZ
TORIX POR SU VALIOSA COOPE
RACION.**

**A MIS MAESTROS, FAMILIARES
Y AMIGOS.**

I N D I C E

CAPITULO I.- INTRODUCCION	PAG.	4
CAPITULO II.- BREVE RESEÑA HISTORICA	PAG.	5
CAPITULO III.- CLASIFICACION	PAG.	8
CAPITULO IV.- ETIOLOGIA	PAG.	14
CAPITULO V.- PATOGENIA	PAG.	21
CAPITULO VI.- DIAGNOSTICO	PAG.	29
CAPITULO VII.- COLENTARIOS	PAG.	35
CAPITULO VIII.- BIBLIOGRAFIA	PAG.	37

INTRODUCCION

Resultaría aburrido y poco provechoso dedicar este trabajo a enlistar todos los agentes etiológicos de la anemia hemolítica adquirida hasta hoy descritos, completando con un resumen de los mecanismos patogénicos propuestos o comprobados en cada caso. Lo anterior se justifica por el número elevadísimo de agentes productores de hemólisis y porque muchos de ellos ya están plenamente identificados por el clínico.

En esta revisión se esbozan ciertos hechos históricos cuya interpretación ayuda a conocer mejor el desarrollo de la anemia hemolítica adquirida en el contexto científico, a continuación se discuten las clasificaciones propuestas para la anemia hemolítica, describiendo con amplitud la que hoy en día resulta más utilizada.

En el capítulo de etiología se discuten con detalle los agentes que más recientemente se han involucrado en el desarrollo de la enfermedad hemolítica, para solo mencionar los que tradicionalmente han sido reportados como tales.

Hablando exclusivamente de patogenia no son muchas las maneras en que se puede destruir un hematíe, en el capítulo de patogenia se mencionan los mecanismos destructores más aceptados, separándolos según el lugar donde se produce la hemólisis.

Se concluye el trabajo con una breve descripción de los parámetros, más que de las técnicas, utilizados para diagnosticar la anemia hemolítica adquirida, mencionando algunos criterios para su interpretación.

El presente estudio lleva la intención de servir de plataforma a los estudiantes que deseen documentarse sobre la enfermedad hemolítica, profundizando el estudio con la revisión del acervo temático incluido en la bibliografía.

BREVE RESEÑA HISTORICA.

Desde el año 150 A. de C. Galeno (10) describió un paciente que había desarrollado ictericia después de ser mordido por una víbora. El postuló que en éste y en ciertos otros casos, la ictericia no era el resultado de enfermedad hepática, pero en cambio era de origen esplénico. En la era moderna, - Vanlair y Masius fueron probablemente los primeros en reportar un paciente con anemia hemolítica, aunque la orina oscura de la hemoglobinuria paroxística nocturna había sido notada con anterioridad. Su paciente tenía anemia, ictericia - acolurica, esplenomegalia y glóbulos rojos anormalmente pequeños (presumiblemente esferocitos), ellos denominaron ésta condición como microcitemia y propusieron que la ictericia - se producía por la destrucción exagerada de glóbulos rojos y la transformación de la hematina liberada a bilirrubina --- (47).

En 1893, Wilson y Stanley (51) reportaron en 6 miembros de una misma familia, la ocurrencia de la condición crónica caracterizada por esplenomegalia, ictericia, predisposición a cálculos biliares y en uno de los miembros anemia progresiva que resultó mortal. La enfermedad por ellos descrita es similar a la que nosotros conocemos ahora como esferocitosis hereditaria.

A principios de siglo Minkowski y Chauffard (32, 6) publicaron una comprensiva descripción de la forma congénita de anemia hemolítica y Chauffard llamó la atención en el incremento de la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos. El término hemolítico fue probablemente acuñado por William Hunter (24), quien lo uso para distinguir las anemias causadas por excesiva destrucción de la sangre de las anemias carenciales, tal como la anemia perniciosa.

Hayem en 1898 (22) y más tarde Widal, Abrami y Brulé en 1909 - (50), señalaron que mientras la clásica anemia hemolítica - congénita descrita por Minkowsky y Chauffard, frecuentemente causó pocos síntomas, otro tipo, el cual ellos consideraron como adquirida, con frecuencia estaba asociada con anemia se vera y enfermedad grave; con ocurrencia de reticulocitosis y ausencia de influencias hereditarias aparentes. En el tipo-adquirido ellos consideraron casos de excesiva destrucción - sanguínea asociada con varias infecciones o intoxicaciones y otros casos de causa desconocida.

Más tarde la autohemaglutinación fue notada con cierta fre-- cuencia. Chauffard y Troisier (7) pudieron demostrar autohe molisinas en el suero de unos cuantos pacientes con anemia - hemolítica adquirida aguda, en contraste con su ausencia en los casos congénitos, y hablaron de ictericia hemolisínica.

A pesar de estos estudios, la duda de que exista realmente - una ictericia hemolítica de tipo adquirida persistió por mu-- chos años. En apariencia los casos adquiridos comunmente - fueron adjudicados a una agravación latente de la forma congénita. Pasaron 20 años antes que Lederer y Brill (28, 4), - llamaran la atención sobre una anemia hemolítica idiopática-aguda, asociada a enfermedad infecciosa con rápida recupera-- ción después de una transfusión sanguínea. Subsecuentemente, casos similares atrajeron la atención de los investigadores- quienes observaban que se diferenciaban de aquellos de icte- ricia hemolítica congénita, por lo que fueron aceptados como- entidad específica (16).

La existencia de anemia hemolítica adquirida, en contraste - con la forma congénita fué claramente establecida por Dames- hek y Schwartz (9), quienes demostraron hemolisinas en la san- gre de pacientes que sufrían anemia hemolítica aguda y que - la esferocitosis y el incremento de fragilidad osmótica, pue

den desarrollarse durante el curso de la anemia en el hombre, tal como en la anemia hemolítica aguda producida experimentalmente en animales.

El desarrollo subsecuente en este campo, puede ser acreditado en gran parte a la creciente comprensión del metabolismo del glóbulo rojo, la estructura y función de su membrana y las anomalías que resultan de la alteración de la molécula de hemoglobina. Importantes avances también fueron hechos por la aplicación de técnicas serológicas al estudio de desordenes hematológicos.

Entre 1930 y 1950 varios casos de anemia hemolítica congénita que difieren de la esferocitosis hereditaria clásica en que no había esferocitos, la fragilidad osmótica eritrocitaria era normal y la esplenotomía no era terapéuticamente benéfica, fueron reportados (2, 8, 19, 26, 44). Crosby, Kaplan y Zuelzer (8, 26) aplicaron el término anemia hemolítica no-esferocítica congénita (o familiar) a estos casos. Pronto se hizo aparente que ésta designación no se refería a una entidad única del padecimiento.

La prueba de autohemólisis de Selwyn y Dacie (40) sirvió no solamente para descubrir algunas de estas enfermedades, sino también para separarlas en dos categorías: Tipo I y Tipo II. Resultados de esta prueba también sugieren que en el Tipo II la glucólisis puede ser defectuosa. El descubrimiento por Carson y colaboradores (5) de la deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, seguido de la demostración por Valentine y su grupo (46), que una enzima específica de la glucólisis -- (piruvato kinasa) era deficiente en pacientes con el Tipo II de anemia hemolítica no-esferocítica congénita, permitió una intensa búsqueda y el consiguiente descubrimiento de otros muchos glóbulos rojos con defectos enzimáticos, asociados a enfermedad hemolítica.

CLASIFICACION

Los desordenes asociados con anemia hemolítica han sido clasificados de varias maneras, ninguno de los cuales es enteramente satisfactorio. Por su evolución se dividen en agudas y crónicas, pero la limitación de tal división es cuando los episodios agudos se presentan durante el curso de un desorden crónico. Algo de más utilidad es la clasificación basada en el sitio de hemólisis, i.e. ya sea con predominio en el interior de la circulación (intravascular) o en los tejidos dentro de los macrófagos (extravascular). Ya que los desordenes hemolíticos intravasculares se acompañan de hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria; la clasificación es fácilmente hecha y frecuentemente sirve para limitar las posibilidades diagnósticas. Por otra parte toda vez que la mayoría de las enfermedades hemolíticas se caracterizan por destrucción extravascular de eritrocitos, el descubrimiento de este tipo de hemólisis, aún nos deja con un gran número de posibilidades diagnosticas (20).

Los desordenes hemolíticos también pueden ser divididos en variedad hereditaria y variedad adquirida. Esta división forma la base de la clasificación, que como regla, es la más útil para el médico. Esta clasificación también tiene significado patogénico, porque la naturaleza fundamental de las lesiones hereditarias es muy diferente de las adquiridas. La destrucción excesiva de los eritrocitos, puede ocurrir por un defecto extrínseco sobre eritrocitos normales. Como regla general los defectos intrínsecos son hereditarios y los extrínsecos son adquiridos. Hay solo unas cuantas excepciones conocidas a esta generalización, estas incluyen: (a) - La hemoglobinuria paroxística nocturna, un desorden adquirido caracterizado por un defecto intrínseco de los glóbulos rojos, (b) - Ciertos defectos intrínsecos hereditarios (por ejemplo la forma más común de deficiencia en glucosa-6-fosfa

to deshidrogenasa) que no producen necesariamente manifestaciones clínicas, en ausencia de un agente extrínseco, usualmente una droga y (c) - Ataque térmico, el cual produce un defecto eritrocitario intrínseco adquirido (52).

Las anormalidades intrínsecas y extrínsecas han sido distinguidas entre si realizando estudios de supervivencia de glóbulos rojos en transfusiones cruzadas. Cuando glóbulos rojos normales son transfundidos a un paciente que tiene una hemólisis por causa extrínseca, estos son destruidos tan rápido como los del propio paciente. Si por otro lado los corpuscúlos del paciente son transfundidos a un receptor normal, el tiempo de supervivencia es normal. En contraste, cuando los desordenes se deben a un defecto intrínseco de los glóbulos rojos, las células del paciente que se pasan a un receptor normal son destruidas más rápidamente que las del receptor; y los glóbulos rojos sanos que se pasan al paciente tienen un tiempo de vida normal (28). Tales experimentos de transfusión cruzada, no se requieren en la actualidad más que en casos de excepción en el estudio de una anemia hemolítica de difícil diagnóstico etiopatogénico, puesto que aclaran con facilidad la patogenia de la enfermedad.

Los desordenes intrínsecos hereditarios del eritrocito pueden subdividirse en 5 grupos, dependiendo de la alteración globular, ya sea en la estructura del glóbulo rojo o las rutas metabólicas. Así, hay defectos que afectan a la membrana, la ruta glucolítica, el metabolismo del glutatión, la molécula de hemoglobina, y hay también un pequeño grupo de desordenes diversos que resultan de la deficiencia de enzimas no asociadas con el metabolismo de la glucosa ni del glutatión (52).

Las anemias hemolíticas adquiridas pueden ser subdivididas en 8 grupos, dependiendo de la naturaleza del factor hemolít-

tico. Estos factores pueden ser inmunológicos (anticuerpos), físicos (traumas), agentes infecciosos, agentes físicos, agentes químicos, hipofosfatemia, enfermedades del hígado (anemia de células en espuela), y la hemoglobinuria paroxística nocturna de causa aún desconocida, pero como anotamos previamente es la única debida a una anomalía intrínseca del glóbulo rojo (25, 52).

En seguida esquematizamos ésta última clasificación de las - anemias hemolíticas y se amplía con los ejemplos respectivos - más frecuentemente encontrados a la fecha.

Clasificación etiopatogénica de los desordenes hemolíticos.

I. Desordenes hemolíticos hereditarios.

A) Defectos en la membrana eritrocitaria:

1. Esferocitosis hereditaria.
2. Eliptocitosis hereditaria.
3. Abetalipoproteinemia (Acantocitosis).
4. Estomatocitosis hereditaria.
5. Deficiencia en la Lecitin-colesterol acil-transferasa.
6. Transferencia defectuosa de los ácidos grasos fosforilados.

B) Deficiencia en las enzimas glucolíticas del eritrocito.

1. Piruvato kinasa.
2. Hexokinasa.
3. Glucosa- fosfato isomerasa.
4. Fosfofructokinasa.
5. Aldolasa.
6. Triosafosfato isomerasa.
7. 2, 3 - difosfogliceromutasa.
8. Fosfoglicerato kinasa.
9. Enolasa.

C) Deficiencia de enzimas involucradas en la ruta de fosfato de pentosa y en el metabolismo del glutatión.

1. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
 2. Glutación reductasa.
 3. Glutación peroxidasa.
 4. Glutación sintetasa
 5. Glutamyl-cisteinil sintetasa.
- D) Deficiencia de enzimas eritrocitarias diversas.
1. Adenilato kinasa.
 2. Ribosafosfato pirofosfokinasa.
 3. Adenosintrifosfatasa.
- E) Defectos en la estructura y síntesis de la globina.
1. Enfermedad de la hemoglobina inestable.
 2. Anemia de células en hoz.
 3. Hemoglobinopatías homocigóticas (CC, DD, EE)
 4. Talasemia mayor.
 5. Enfermedad de la hemoglobina H.
 6. Desordenes de heterocigotos dobles (Hb SC, Sickle-ta lasemia).

II. Anemias hemolíticas adquiridas.

- A) Anemia inmuno hemolítica.
1. Transfusión de sangre incompatible.
 2. Enfermedad hemolítica del recién nacido.
 3. Anemia hemolítica autoinmune debida a anticuerpos ca lientes.
 4. Anemia hemolítica autoinmune debida a anticuerpos -- frios.
- B) Anemia hemolítica microangiopática y traumática.
1. Válvulas protésicas y otras anomalías cardíacas.
 2. Síndrome urémico-hemolítico.
 3. Púrpura trombocitopénica trombótica.
 4. Coagulación intravascular diseminada.
 5. Asociado con fenómeno inmunológico (reacción del in-jerto, enfermedad de complejos inmunes, etc).
- C) Agentes infecciosos.

1. Protozoarios: malaria, toxoplasmosis, leishmaniasis, etc.
 2. Bacterias: Clostridium perfringens, colera, tifoidea- y otras.
- D) Químicos, drogas y venenos.
1. Químicos y drogas oxidantes.
 - a) Naftaleno.
 - b) Nitrofurantoinas.
 - c) Sulfonamidas.
 - d) Sulfonas.
 - e) Para-aminosalicilato.
 - f) Fenilsemicarbasida.
 - g) Fenilhidrazina.
 - h) Anilina.
 - i) Hidroxilamina.
 - j) Nitrobenceno
 - k) Derivados del fenol
 - l) Cloratos.
 - m) Oxígeno
 2. Químicos no oxidantes.
 - a) Arsénico.
 - b) Cobre
 - c) Agua
 - d) Plomo
- E) Agentes físicos.
1. Ataque térmico.
 2. Radiación ionizante.
- F) Hipofosfatemia.
- G) Anemia de células en espuela en enfermedad del hígado.
- H) Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Como se anotó antes, las anemias hemolíticas con destrucción intravascular del glóbulo rojo, se acompañan de una serie de

particularidades que las excluyen de los procesos de destrucción extravascular. En seguida enlistamos los procesos que con más frecuencia producen hemólisis predominantemente intravascular.

1. Hemoglobinuria paroxística nocturna.
2. Desordenes asociados con la fragmentación del eritrocito.
3. Ciertas anemias inmunohemolíticas:
 - a) Reacción de transfusión por isoanticuerpos ABO.
 - b) Hemoglobinuria paroxística afrigori.
 - c) Algunos casos de anemia hemolítica autoinmune idiopática.
4. Asociadas con ciertas infecciones.
 - a) Malaria por *P. falciparum*.
 - b) Sepsis por *Clostridium perfringens*.
5. Causadas por ciertos agentes químicos.
 - a) Agua destilada por vía intravenosa.
 - b) Venenos de arañas y serpientes.
 - c) Arsénico.
 - d) Reacción aguda de drogas asociada con deficiencia en -glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
6. Ataque térmico.

ETIOLOGIA.

Son muchos los agentes involucrados en la producción de anemia hemolítica adquirida, aunque no siempre se ha demostrado su causalidad. Forman un grupo muy amplio y diverso tanto en su naturaleza como en su patogenia. Para mencionar algunos de esos agentes en el transcurso del presente trabajo, se sigue el orden de la clasificación etiopatogénica antes descrita.

El proceso inmunohemolítico ocasionado por incompatibilidad de grupos sanguíneos se conoce desde el siglo antepasado, - podría sorprendernos hoy, después de tantos avances en las técnicas de transfusión sanguínea, seguir encontrando reportes de casos en que se describe este proceso hemolítico.- Al respecto Moore S.B. (35) hace volver la atención en el hecho de que se ha diagnosticado la reacción transfusional hemolítica retardada con más frecuencia en los últimos años que anteriormente. Se destacan los siguientes puntos principales: (1) - La reacción transfusional hemolítica retardada ocurre más frecuentemente de lo que se cree. (2) - La frecuencia de detección depende de la comprensión del problema por parte del personal médico. (3) - Con el aumento de esta frecuencia son descubiertos más casos de hemólisis ligera. - (4) - La verdadera incidencia de la reacción transfusional hemolítica retardada se relaciona con la sensibilidad de las técnicas utilizadas en la demostración de anticuerpos y pruebas de compatibilidad, y (5) - El reconocimiento de la frecuencia de la reacción transfusional hemolítica retardada enfatiza la necesidad de desarrollar nuevos y más sensibles métodos de detección de anticuerpos, para prevenir su ocurrencia.

Por otra parte un estudio de la Universidad de Arkansas (42) muestra cifras elocuentes sobre la magnitud del problema he-

molítice postransfusional, en este estudio la reacción transfusional hemolítica fué más frecuentemente producida por reacción anti-E y anti-Kell, siendo estos grupos sanguíneos, considerados de importancia secundaria en las transfusiones sanguíneas cotidianas.

La anemia hemolítica es una entidad bien reconocida como secuela de las operaciones a corazón abierto, cuando hay un flujo turbulento de sangre en presencia de material protésico. Fue primero descrita en la reparación de un defecto septal -- atrial con un parche de teflón y después en válvulas protésicas (49). En muchos de estos pacientes la hemólisis es subclínica y se manifiesta por una ligera reducción en el nivel de haptoglobina sérica o en la menor sobrevivencia del glóbulo rojo, pero no causa anemia significativa en ausencia de -- una insuficiencia aortica (30). Sin embargo como esta condición produce hemólisis intravascular, se han reportado casos fatales de hemosiderosis renal, sin depósitos de hierro asociados en el hígado ni el bazo (29). Son necesarios períodos prolongados de hemólisis intravascular, antes que las manchas de hierro puedan ser descubiertas en las células de los túbulos contorneados proximales. La cantidad de hemólisis intravascular requerida para producir hemosiderosis renal severa, no es conocida con precisión, pero la hemoglobina extracorpúscular, al menos inicialmente, debe exceder de 100 a 140 mg/dl de plasma, para que la hemoglobina sea filtrada en los glomérulos. La hemólisis intravascular prolongada, frecuente en estos casos por la característica de ser subclínica, agota la haptoglobina del suero y por lo tanto el umbral renal de hemoglobina disminuye.

La enfermedad hemolítica adquirida secundaria a procesos infecciosos, ha sido ampliamente descrita para una variedad enorme de procesos bacterianos y en algunas protozoosis, de las que resaltan por su frecuencia *Clostridium perfringens*, Mico--

plasma Sp. *Vibrio cholerae*, *Salmonella* Sp. entre las bacterias, y *Plasmodium* Sp. *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* Sp. - como protozoarios (52). En el presente trabajo se prefiere alertar sobre la potencialidad hemolítica de algunos procesos infecciosos que menos frecuentemente se reportan como tales; es el caso de la infección humana por *Leptospira* Sp. que ha sido reportada como causa de anemia hemolítica fulminante (45) y aunque se conoce poco de su patogenia en el humano, la hemólisis asociada a leptospirosis en animales está bien documentada y se debe a la producción de una hemolisina con actividad de fosfolipasa. La anormalidad morfológica de los eritrocitos en pacientes humanos y la cuantificación de lípidos en la membrana del glóbulo rojo, sugiere que el proceso hemolítico se debe a un ataque en la membrana, lo cual concuerda con el conocimiento en la patogenia de la anemia hemolítica por leptospirosis en animales.

Otra bacteria que ha sido asociada a procesos hemolíticos es *Bacillus cereus*. En el caso reportado por Rodgers G.M. (37) se excluyeron las causas comunes de hemólisis, y además incubaciones in vitro de glóbulos rojos tipo O fueron hemolisadas por un cultivo de *Bacillus cereus*. Otros estudios de la toxina del bacilo indican que produce una hemolisina; esto prueba la evidencia de hemólisis in vivo por septicemia de *Bacillus cereus*, un microorganismo anteriormente no asociado con anemia hemolítica.

La lista de fármacos reportados como productores de anemia hemolítica, a la fecha ya es muy grande, y según la tendencia ésta aumentará en el futuro. El mecanismo patogénico de la hemólisis producida por los diversos fármacos reportados con frecuencia resulta ser diferente y a veces por una misma droga en distintos casos (52).

Un fármaco tan útil como la penicilina ha sido reportado, con cierta frecuencia, como causa de anemia hemolítica; en-

la mayoría de los casos, se trata de pacientes que ingieren dosis muy grandes (al menos 10 MegaU/día) y cuya prueba de Coombs directa resulta positiva. Esto sugiere una hemólisis con mecanismo inmunológico, que apoyado en los resultados del Coombs indirecto en presencia y ausencia de la droga, se propone un mecanismo mediado por complejos inmunes penicilina--antipenicilina.

Sin embargo se ha reportado esta droga como causa de hemólisis en pacientes cuya prueba de antiglobulina resulta negativa (41), lo que manifiesta la incapacidad de excluir un mecanismo autoinmune o inclusive no inmunológico, en la patogenia de algunos casos de hemólisis por penicilina.

La cefalotina se ha asociado frecuentemente con una prueba de Coombs directa positiva en pacientes que reciben este antibiótico; la explicación más reciente de este resultado se relaciona con un mecanismo no inmune, debido a un complejo cefalotina-proteína de la superficie del eritrocito. Con esta explicación se comprende la baja frecuencia de los reportes de anemia hemolítica producida por esta droga. En un estudio de Harvey R.G. (21) de 150 pacientes tratados con cefalotina, solo dos desarrollaron anticuerpos anti-cefalotina, a pesar de que más del 65% resultaron Coombs positivos, observando rara la hemólisis por ésta última causa.

La droga que tal vez con mayor regularidad se registra como inductora de anticuerpos que reaccionan con los glóbulos rojos en presencia de la droga es el rifampicin (15). Por este mecanismo se reportan con cierta frecuencia, los antihipertensivos del grupo de la metildopa e hidrocortiazida, aunque son muchos más los fármacos -33- que se mencionan en la última referencia citada.

El teniposide, un derivado semisintético del podophyllotoxin, usado en la quimioterapia del cáncer desde 1972, se ha repor-

tado como causante de hemólisis intravascular aguda en cuyos pacientes la prueba de Coombs directa resulta fuertemente positiva, al igual que la indirecta en presencia de la droga - (18).

Por otra parte, se ha reportado que algunas drogas utilizadas en la quimioterapia del cáncer producen anemia hemolítica microangiopática. En este punto resulta difícil evaluar la participación del fármaco, pues la anemia hemolítica microangiopática es una complicación bien documentada del carcinoma metastásico (3). Sin embargo en los trabajos de Gulati S.C. (17) y de Kressel B.R. (27) se evidencia la potencialidad hemolítica de la mitomicina C, 5-fluorouracilo y doxorubicin, ya que la aparición de la anemia hemolítica microangiopática en sus pacientes, solo se notó después de empezar el tratamiento contra el carcinoma epidermoide. La anemia hemolítica microangiopática ocurre en situaciones en que hay contacto directo entre los glóbulos rojos y vasos sanguíneos dañados. Los factores etiológicos más comunes incluyen, inflamación, embolias tumorales, hipertensión maligna y válvulas cardíacas protésicas. Schofferman J. (38) reporta un caso de anemia hemolítica microangiopática como complicación del abuso de las drogas, su paciente se inyecta -- por vía intravenosa filtrado de tabletas. Una biopsia a pulmón abierto mostraba material particulado primariamente dentro de los vasos, con una considerable reacción granulomatosa de cuerpo extraño, de donde sobreviene la hipertensión pulmonar productora de la hemólisis.

Las causas usuales de hemólisis en pacientes con enfermedad hepática son, la esplenomegalia con secuestro de glóbulos rojos, síndrome de Zieve debido al desbalance lipídico del glóbulo rojo con presencia de esferocitos, hemólisis de células en espuela con aumento de colesterol no esterificado y presencia de eritrocitos con formas raras que se destruyen en -

el bazo y la estomatocitosis debida al efecto del alcohol en la membrana del glóbulo rojo con daño en la bomba de sodio—potasio. La disminución de ATP en el eritrocito es un hallazgo relacionado con la anemia hemolítica, dicha disminución es secundaria a la hipofosfatemia, anormalidad bioquímica — comunmente asociada con la enfermedad hepática (53).

Ballistreri W.F. (1) señala que en la cirrosis alcohólica, —colestasis intrahepática y en la enfermedad avanzada del hígado, los hematíes pueden adquirir características bioquímicas y morfológicas que provocan su destrucción prematura. — Las células defectuosas llamadas en espuela, poseen proyecciones raras y están caracterizadas por un aumento de colesterol en la membrana, con elevación de la relación molar colesterol/fosfolípidos.

La enfermedad de Wilson es un desorden del metabolismo del —cobre en donde el principal tejido dañado está en el hígado— y en los núcleos basales del cerebro. La anemia hemolítica— ha sido reconocida más y más frecuente como un síndrome clínico presente en la enfermedad de Wilson, aún en ausencia de manifestaciones hepáticas o del sistema nervioso central; de aquí la posibilidad de utilizar el proceso hemolítico como — criterio diagnóstico de la enfermedad. En estos casos la — anemia hemolítica se ha reportado con severidad variable, de un estado hemolítico compensado, hasta una hemólisis intra—vascular fulminante (14).

La anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuen—tes de la insuficiencia renal. Al analizar las causas es im—portante diferenciar la insuficiencia renal crónica de la in—suficiencia renal aguda, que acompaña al llamado síndrome he—molítico—urémico de la infancia. En esta enfermedad la hemó—lisis constituye la causa principal de anemia y obedece a la rotura de hematíes a nivel de la microcirculación, profunda—

mente alterada por procesos de trombosis arteriolar y capilar. En la insuficiencia renal crónica la anemia tiene un mecanismo etiopatogénico más complejo, donde se incluye también un componente hemolítico (48).

Estudiando un grupo de pacientes con anemia hemolítica Flynn T.P. (13) encontró una correlación entre el aumento de la densidad de la membrana del glóbulo rojo y el aumento de las proteínas citoplasmáticas unidas a ella, y propuso que la adsorción de proteínas puede indicar daño a la membrana, expresado a través de un aumento de su densidad, tanto como de la disminución en la deformabilidad, filtración y sobrevivencia del glóbulo rojo. Este proceso hemolítico se observa con cierta frecuencia en la hemoglobina de Köln, hemoglobina CC- y en los mutantes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, entre otros procesos patológicos generalmente hereditarios, pero que requieren un factor extrínseco para desencadenar la hemólisis.

Se han reportado casos de adsorción de proteínas a la membrana del glóbulo rojo, pero en este caso séricas, aunque esto condiciona la hemólisis, la etiología es probablemente inmunológica (43), un mecanismo ya mencionado.

Aunque la anemia hemolítica aguda, rara vez resulta de la acción directa de venenos de arañas y víboras, se han reportado casos de hemólisis severa después de una picada de avispa (34, 39). Parece involucrarse en este proceso la acción de fosfolipasas presentes en la ponzoña de dichos animales.

Según se observa en el cuadro de clasificación de los procesos hemolíticos adquiridos, los agentes químicos capaces de producir hemólisis son abundantes, uno de los reportados con más frecuencia es el plomo (33), resultando de particular importancia la patogenia de la hemólisis en esta intoxicación, tema que se estudiará en el próximo capítulo.

PATOGENIA.

Tratando de ser lo más claros posibles al describir los mecanismos por los cuales se destruyen los glóbulos rojos en las anemias hemolíticas adquiridas, se dividen en procesos hemolíticos intravasculares, hemólisis por fragmentación y procesos hemolíticos extravasculares; preciso aclarar que dicha división no es del todo patogénica, y que todos los procesos hemolíticos presentan en mayor o menor grado cierta destrucción reticuloendotelial, aún en los casos considerados típicos de destrucción intravascular de hematíes (23).

La hemólisis intravascular se caracteriza por un valor plasmático de hemoglobina de más de 30 mg/dl y hemoglobinuria, - en su demostración está implícito un daño grave a cierto número de eritrocitos. Se presenta en la hemoglobinuria de la marcha, en reacciones inmunes con activación del complemento, por acción de algunas toxinas (Ej. Cl. Welchii) y en ocasiones la misma agua destilada por vía endovenosa, también se presenta como resultado de la acción de sustancias oxidantes secundando una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

La hemólisis por fragmentación del eritrocito se caracteriza por la presencia de fragmentos del glóbulo rojo en el frotis y hemosiderinuria, la hemoglobina libre habitualmente no se eleva más de 30 mg/dl y no hay hemoglobinuria patente. Este tipo de hemólisis se presenta en la enfermedad de hemoglobinas anómalas que confieren rigidez al glóbulo rojo, cuando hay superficies vasculares anormales: Arteritis, hipertensión maligna, síndrome hemolítico urémico, coagulopatías de consumo y en válvulas cardíacas protésicas (23).

El proceso hemolítico extravascular resulta poco característico, a saber un índice de reticulocito elevado que refleja el recambio aumentado del eritrocito. Aquí se incluyen to-

dos los procesos que dañan al glóbulo rojo pero no hasta el punto de romperlo y su consecuente eliminación por las células del reticuloendotelio. Hay una serie de trastornos infecciosos, medicamentosos y los más frecuentes inmunitarios-generales como el lupus eritromatoso y la artritis reumatoide en los que aparecen autoanticuerpos que al envolver al -- glóbulo rojo provocan su fagocitosis por las células reticuloendoteliales, las cuales reconocen sitios específicos en el fragmento Fc de la cadena pesada de IgG (23).

Algunos pacientes con anemia hemolítica inmune no presentan una prueba de Coombs positiva, debido a que la cantidad de anticuerpos adherida a la superficie del glóbulo rojo, es de masiado pequeña para ser detectada, menos de 500 moléculas de anticuerpos por célula y se requieren un mínimo de 800 mo léculas de IgG por eritrocito para lograr activar el complemento. Se comprende en estos casos la naturaleza inmuno-fagocítica de la hemólisis al observar la respuesta de la enfermedad a los glucocorticoides.

La hemólisis intravascular se asocia a infecciones por Clostridium, Micoplasma y Plasmodium, y Rodgers G.M. (37) ha reportado el caso de un paciente con enfermedad de hemoglobina SC que desarrolló hemólisis intravascular en el transcurso de una septicemia por Bacillus cereus. Se demostró que Bacillus cereus produce una hemolisina porque incubaciones in vi tro de su cultivo producían la hemólisis de los glóbulos rojos tipo O. Estudios sobre esta toxina demostraron que es neutralizada por el suero humano normal, lo que hace posible que la hemoglobinopatía en sí, predisponga la anemia hemolítica producida por dicha toxina, pero no hay evidencias di--rectas para mantener esta hipótesis (37).

Por otra parte Trowbridge A.A. (45) reporta un caso de anemia hemolítica fulminante asociada con una infección leptos-

piral, las anormalidades morfológicas de los hematíes de su paciente en el microscopio óptico y electrónico, incluyen partículas de células y glóbulos rojos con una superficie espinosa o espiculada, lo que sugiere que el proceso hemolítico se debe a un ataque en la membrana del eritrocito. Además la medición de lípidos en la membrana del hematí demostró una reducción en esfingomielinas y fosfatidiletanolamina, lo que sugiere los cambios morfológicos y la hemólisis observada. Esto concuerda con los estudios sobre hemólisis por leptospirosis en animales, donde se ha demostrado una hemólisis con actividad de fosfolipasa (45).

Como ya se dijo antes, se han reportado algunos casos de anemia hemolítica relacionados con la picadura de avispa (39, - 34). Un Coombs directo resulta negativo y no se detectan aglutininas frías o irregulares, siendo normales los niveles de complemento (C_3 y C_4). Lo que presupone un mecanismo hemolítico por alteración de los fosfolípidos estructurales de la membrana del glóbulo rojo, causada por la fosfolipasa A_3 demostrada en la toxina de avispa. Siendo tan comunes las avispas en verano, no se entiende porque razón resultan poco frecuentes los reportes de anemia hemolítica por su picadura.

La hemólisis producida por mecanismos inmunes puede presentarse tanto extravascular como intravascular. En los casos reportados de hemólisis por fármacos en que se tienen evidencias para proponer un mecanismo mediado por complejos inmunes droga-antidroga, se observa predominio de la forma intravascular. Por ejemplo Garratty G. (15) reporta episodios hemolíticos en pacientes que ingieren hidroclorotiazida donde se propone una reacción inmune mediada por complejos, ya que la aglutinación in vitro de los glóbulos rojos, solo se observa al agregar la droga al suero del paciente y además, se pueden demostrar componentes del complemento (C_3 y C_4) en la membrana de los eritrocitos. Este supone que los hematíes son destruidos al activarse el complemento por la -

vía clásica, producto de una reacción inmune droga-antidroga localizada en la superficie de los glóbulos rojos.

Otros fármacos como el teniposide han sido asociados con anemia hemolítica, de cuyos estudios se propone una patogenia mediada por complejos inmunes de la manera antes descrita (18). La cefalotina y penicilina se han reportado como inductoras de hemólisis; generalmente presentan un Coombs positivo lo que sugiere que la droga estimula la producción de un anticuerpo que reacciona con la membrana de los hematíes, lo cual provoca la fijación del complemento y la lisis subsecuente del eritrocito (21). Hay reportes de anemia hemolítica inducida por penicilina con prueba de antiglobulina directa negativa (41). El mecanismo de la hemólisis no es claro, podría ser de origen autoinmune donde se vió existen casos con Coombs negativo, o inclusive un mecanismo no inmunológico.

Por otra parte ya que en algunos hospitales, basta una prueba de compatibilidad de grupo ABO y Rh para realizar una transfusión, se presenta con frecuencia la reacción hemolítica retardada debida principalmente a anticuerpos dirigidos contra el antígeno I, Lewis, Kell y E, no siendo motivo de asombro el hallazgo de anticuerpos contra cualquier otro grupo sanguíneo. En estos casos la destrucción de hematíes es predominantemente intravascular y se completa con la activación del complemento (42). Los siguientes son datos que sugieren la reacción hemolítica retardada: 1) Elevación posttransfusional de la bilirrubina indirecta o ictericia clínica, 2) Disminución postransfusional del nivel de hemoglobina por lo menos de 1gr/dl. 3) Disminución de un 50% o más de los niveles de haptoglobina sérica, y 4) Hemoglobinuria con hemosiderinuria (35).

Los procesos hemolíticos más comunes por fragmentación son los presentados en la reparación de válvulas cardíacas o de-

otros defectos ventriculares, utilizando material protésico (49). La hemólisis se produce por la tensión anormal, turbulencia y coalición de los glóbulos rojos con la superficie no endotelializada, dicho contacto traumatiza a los eritrocitos liberando estos la hemoglobina (29, 30). En estos casos se produce también una hemólisis predominantemente intravascular, pero ya se mencionó como reconocer la fragmentación.

Otro cuadro hemolítico donde se produce fragmentación del glóbulo rojo es la anemia hemolítica microangiopática, que ocurre cuando hay contacto entre el eritrocito y vasos sanguíneos dañados. Como se enumera en el capítulo anterior la hipertensión puede producir hemólisis. Se ha reportado anemia hemolítica microangiopática como secuela del abuso de drogas endovenosas, con hipertensión pulmonar producto de una reacción granulomatosa de cuerpo extraño a este nivel (38).

La anemia hemolítica microangiopática es una complicación bien documentada del carcinoma metastásico. Se piensa que la hemólisis se produce por fragmentación de los glóbulos rojos en los hilos de fibrina que se desarrollan en los pequeños vasos por la coagulación intravascular diseminada. Esta anomalía puede ser la señal de la presencia de un carcinoma oculto, pero más comunmente indica la presencia de metástasis en un paciente con un tumor diagnosticado previamente (27). Estudios de microscopia electrónica en estos casos demostraron depósito de fibrina intramural y agregación de plaquetas intraluminal, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada, en el síndrome hemolítico urémico y en la púrpura trombocitopénica trombótica. Por otra parte los estudios de inmunofluorescencia mostraron depósito inespecífico de fibrinógeno, globulina y complemento, lo que hace posible un mecanismo inmunológico, ya que se ha demostrado que los complejos inmunes liberan un fac-

tor de las plaquetas que inicia el proceso de coagulación.- Gulati S.C. (17) observó anemia hemolítica microangiopática después del tratamiento del carcinoma epidermoide con mite micina C y 5-fluorouracilo, el mecanismo podría ser el ya mencionado y los complejos inmunes son dirigidos contra estas drogas.

Por último se han reportado cuadros de anemia hemolítica microangiopática en la insuficiencia renal y especialmente en la de tipo agudo. Los eritrocitos se fragmentan a nivel de la microcirculación renal alterada por procesos vasculiti--cos y donde las fibras que forman la red de fibrina cruzan la luz de capilares y pequeñas arteriolas, los hematíes al chocar contra dichas fibras se doblan entorno a ellas y son fragmentados por la propia fuerza de la circulación sanguínea (48).

Ya en el campo de las anemias hemolíticas predominantemente extravasculares Flynn T.P. (13) reporta que en la mayoría de las hemoglobiopatías el incremento de la densidad de la membrana correlaciona con el aumento de proteínas citoplasmáticas unidas a la membrana del eritrocito. En sistemas modelo y en anemias hemolíticas estudiadas por el autor, el aumento en la densidad de la membrana correlaciona de cerca con la disminución en la deformabilidad, filtración y sobrevivencia del glóbulo rojo. La observación de que subpoblaciones de membranas densas son evidentes solo en pacientes esplenectomizados con enfermedad de la hemoglobina de Köln y esferocitosis hereditaria y no en pacientes no esple noctomizados, sugiere que los glóbulos rojos que contienen tales membranas densas, pueden ser secuestrados y destruidos en pacientes con bazo intacto.

En algunas enfermedades hepáticas como en la cirrosis alcohólica, colestasis intrahepática y enfermedad avanzada del hígado, se reporta un aumento inicial en el contenido de -

fosfolípidos y colesterol séricos, permitiendo un aumento en la superficie de la membrana del eritrocito. Más tarde cuando el colesterol se acumula sin un cambio concomitante en la concentración de fosfolípidos, la membrana de los glóbulos rojos presenta una relación colesterol/fosfolípidos anormalmente alta, desarrollando múltiples irregularidades en forma de espigas, llamadas "células en espuela". Este defecto de los glóbulos rojos permite su secuestro reticuloendotelial que resulta en la disminución de la longevidad en los eritrocitos (1).

Algunos casos de enfermedad hepática desarrollan una hipofosfatemia, provocando esta última una disminución del ATP disponible en la membrana del hematíe para mantener la bomba sodio-potasio, al fallar dicha energía el eritrocito pierde su integridad osmótica favoreciéndose su destrucción (53).

Forman S.J. (14) hace notar un paralelismo existente entre la enfermedad de Wilson y la enfermedad hemolítica, con sus estudios sugiere una patogenia de la manera siguiente: 1) Inicialmente hay acumulación de cobre en el hígado 2) En algunos sitios en donde ocurre necrosis celular o debido a saturación, se libera a la circulación cobre no unido a la ceruloplasmina 3) Una vez liberado el cobre entonces puede reaccionar con la membrana del glóbulo rojo para generar radicales oxígeno y peróxidos de lípidos 4) La formación de peróxidos de lípidos puede ser por sí mismo suficiente para romper la membrana y producir hemólisis 5) Además del daño a la membrana, si los niveles de cobre son suficientemente altos, puede oxidarse la hemoglobina a metahemoglobina formando cuerpos de Heinz, produciendo peróxido de hidrógeno e inhibición de las enzimas del glóbulo rojo (14).

Es bien sabido que la intoxicación con plomo causa daño en la síntesis de globulina y grupo heme. También se dice que el plomo inhibe la atepasa en la membrana del eritrocito (52).

La intoxicación con plomo y la deficiencia hereditaria de pirimidin-5-nucleotidasa, tienen en común un síndrome hemolítico con características bioquímicas, morfológicas y clínicas muy similares. Miwa S. (33) en una extensa revisión del tema, asume que el plomo inhibe marcadamente la pirimidin-5-nucleotidasa de los eritrocitos, produciendo una acumulación de los nucleotidos de pirimidina, los cuales compiten con los nucleotidos de adenina en la unión al sitio activo de algunas kinasas de la ruta glucolítica. Así se perturba la producción de ATP con la consecuencia ya mencionada.

Por último hay una extensa variedad de condiciones patológicas como el lupus eritematoso, artritis reumatoide, leucemia linfocítica, sarcoidosis, periarteritis, etc., donde se producen autoanticuerpos que se unen a los eritrocitos y según lo explicado al principio del capítulo, provocan la eliminación del glóbulo rojo por las células del sistema reticuloen dotelial. Por ejemplo Bradley G.W. (3) publica un caso de anemia hemolítica con hipernefroma, donde probablemente están involucrados anticuerpos comunes contra el tumor y los eritrocitos. Los niveles de haptoglobina eran normales o elevados, lo que indica, según sus palabras, una hemólisis predominantemente extravascular.

DIAGNOSTICO.

Al describir los parámetros y técnicas que se han utilizado para diagnosticar una anemia hemolítica adquirida, se ordenan principiando con los que podrían resultar más fáciles para — terminar con los más complicados. Pedría haber incongruen— cia entre dos laboratorios dados con respecto a la disponibi— lidad de cualquier técnica que se mencione, he aquí lo arbi— trario de tal ordenamiento.

Es preciso aclarar que se considera el diagnóstico de la en— fermedad hemolítica adquirida en una forma muy general etiopa— togenicamente hablando y que cuando la técnica de diagnóstico vaya encaminada a elucidar una causa o mecanismo específico — de producción de hemólisis, en el momento se mencionará.

El médico sospecha que un paciente puede tener hemólisis cuando presenta el binomio anemia más ictericia. La primer sospecha se correbera con la determinación de hemoglobina en sangre y la segunda con la medición de bilirrubina sérica. Si la hemo— globina se encuentra disminuída solo se hablará de anemia, pe— ro si el nivel de bilirrubina libre está aumentado, entonces— se podrá confirmar que se trata de una anemia hemolítica. La determinación de hemoglobina y bilirrubina representan una ma— nera de iniciar el diagnóstico de la anemia hemolítica, pero al revisar los reportes de la literatura se verá que observan— muchos parámetros más (3, 15, 18, 41).

Algunos científicos han sugerido que toda investigación de — anemia hemolítica en el laboratorio empieza con una cuidadosa observación del frotis de sangre periférica, y ciertamente esta determinación puede llevar a elucidar la naturaleza de la hemólisis; baste decir que en las anemias hemolíticas de origen mecánico frecuentemente se encuentran fragmentos del eritrocito en el frotis sanguíneo (36).

Rice L. (36) piensa que cuando la respuesta de la médula ósea a la destrucción de glóbulos rojos está bloqueada por una enfermedad, el valor del hematocrito puede caer rápidamente. - Mientras que Strauss R.A. (42) describe dos pacientes cuya - inexplicable caída en la lectura del hematocrito postransfusional, lo condujo a sospechar en una reacción hemolítica - transfusional, después confirmada. De aquí que esta prueba - se proponga como un recurso más para detectar el proceso hemolítico.

La cuenta de reticulocitos ha sido el marcador más ampliamente utilizado para valorar la respuesta eritroide medular (41, 43, 49). Se puede esperar una asociación cercana entre el -- aumento de reticulocitos y el proceso hemolítico. Sin embargo el valor predictivo para la enfermedad hemolítica de una - cuenta elevada de reticulocitos (mayor de 2.5%), según el estudio estadístico de Marchand A. (31) es confiable solo en - un 38%, disminuyendo la confiabilidad en los procesos hemolíticos leves.

El incremento de deshidrogenasa láctica y de la deshidrogenasa-hidroxi-butírica séricas, son otros parámetros ampliamente utilizados para establecer el proceso hemolítico, ya que los glóbulos rojos contienen estas enzimas en abundancia y las liberan al romperse (11, 39, 49). Sin embargo el aumento de estas enzimas también se ve comprometido en enfermedades hepáticas y cardíacas, lo cual limita su valor predictivo en la enfermedad hemolítica, si se consideran como parámetros aislados.

Después de una discusión sobre las técnicas diagnósticas para la enfermedad hemolítica; Fehr J. y Knob M. (11, 12) se inclinaron por la determinación de creatina en el glóbulo rojo, argumentando que resulta fácil de medir y que no solo es un indicador cualitativo sensible de la enfermedad hemolítica, sino que representa una medida que permite cuantificar la inten

sidad de tal proceso. Esta determinación se fundamenta en -- que el contenido de creatina en el glóbulo rojo disminuye con la edad, así ellos pudieron estandarizar una técnica donde se cuantifica la creatina en sangre para obtener un criterio de la edad promedio de la población de eritrocitos, dicha técnica correlaciona estrictamente con los valores de vida media del eritrocito medidos con el método de referencia de glóbulos rojos marcados con Cr⁵¹ (12).

Las haptoglobinas son un grupo de proteínas séricas, cercanamente relacionadas con las alfa-2-globulinas, que tienen la habilidad de unirse de manera irreversible a la hemoglobina libre intravascular. El complejo resultante es rápidamente removido por las células reticuloendoteliales, disminuyendo así el nivel de haptoglobina total en el suero. Este hecho ha permitido utilizar la determinación de haptoglobina sérica en el diagnóstico de los desordenes hemolíticos. Según los estudios de Marchand y colaboradores (29) usando una técnica muy sensible de nefelometría de rayo Lasser y un nivel de haptoglobina de 25 mg/dl de suero o menor, se pueden separar los desordenes hemolíticos de los no hemolíticos con un 87% de confiabilidad. Sin embargo dos artículos se oponen a las experiencias de Marchand, Rice L. (36) sugiere que la técnica antes mencionada resulta muy sofisticada y su interpretación en gañosa, considerando una invitación a retardar e incluso equivocar el diagnóstico, el cambio de una observación cuidadosa del frotis de sangre periférica, la cuenta de reticulocitos y la determinación del hematocrito, por una determinación de haptoglobina sérica. Por otra parte Fehr J. (11) correlacionó los niveles de haptoglobina sérica con los de proteína-C-reactiva, demostrando que la haptoglobina es una proteína reactiva de fase aguda y siendo la enfermedad hemolítica frecuentemente acompañada por procesos inflamatorios, resulta así poco efectiva la determinación de haptoglobina como parámetro para diagnosticar el proceso hemolítico.

Así se discute hoy día el valor predictivo de la haptoglobina en la enfermedad hemolítica; la revisión de varios artículos (3, 11, 30, 31, 36) conduce a enunciar las siguientes evidencias:

1. Los niveles de haptoglobina sérica, son bajos en hemólisis mecánica y autoinmune.
2. El nivel de haptoglobina es normal en la hemólisis por hiperesplenismo.
3. El nivel de haptoglobina sérica es con frecuencia extremadamente bajo en la anemia megaloblástica, una enfermedad primariamente debida a la eritropoyesis ineficaz, y
4. El nivel de haptoglobina sérica presenta con poca frecuencia una baja considerable en la deficiencia de hierro, sangrados, en la anemia de la enfermedad crónica y en pacientes no anémicos.

Se puede concluir que una baja en el nivel de haptoglobina sérica, predice la enfermedad hemolítica con una probabilidad muy alta, pero resulta dudoso que valores normales o altos provean una confiable exclusión del proceso hemolítico.

En caso de hemólisis el método de referencia estándar para establecer un firme diagnóstico es la disminución de la supervivencia del glóbulo rojo medida con eritrocitos autólogos radiomarcados con Cr^{51} . Con esta técnica se considera que cuando la supervivencia del glóbulo rojo está por debajo de los 20 días, se puede establecer sin lugar a dudas el diagnóstico de la enfermedad hemolítica (11). Se recomienda esta técnica cuando el lugar de destrucción de hemáties resulta de importancia para el médico. Por otro lado se comprende la limitación de esta técnica por su costo elevado y la falta de disponibilidad del paciente para recibir una inyección endovenosa de material radiactivo. Sin embargo la de-

terminación del tiempo de supervivencia del eritrocito sigue siendo el método de referencia más confiable y utilizado para discriminar la enfermedad hemolítica (1, 11, 30, 31, 49).

Los parámetros hasta aquí descritos forman una batería importante de pruebas utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad hemolítica en su forma más general; la clave está en saberlos elegir y combinar adecuadamente. En seguida se mencionan otros artificios que han sido aprovechados para reconocer una anemia hemolítica. Se han descrito episodios hemolíticos con presencia de hematuria macroscópica influyendo este dato en el diagnóstico (39) y también se ha documentado el valor diagnóstico de la presencia de urebilinógeno, hemesiderina y hemoglobina en la orina (15, 18, 29, 49). Muchas determinaciones a más de conducir al diagnóstico de la enfermedad hemolítica, indican algo sobre su origen y patogenia: por ejemplo la metalbuminemia, hemalbuminemia y hemoglobina libre, indican hemólisis predominantemente intravascular (49).

Flynn T.P. (13) ha utilizado un análisis en gradiente de densidad de sacarosa de la membrana del glóbulo rojo en la anemia hemolítica, esta técnica provee un método eficiente para separar las membranas ricas en cuerpos de Heinz o con proteínas citoplasmáticas adsorbidas, mencionadas en el capítulo anterior. Así esta prueba indicaría si el proceso hemolítico tiene relación con alguna hemoglobinopatía o si el eritrocito es víctima de una acción oxidante.

Otro hallazgo de laboratorio consistente con la anemia hemolítica es el aumento de la eritropoyesis en la médula ósea que se observa en un frotis preparado a partir de una biopsia de médula, cuando éste resulte factible conviene hacer su evaluación (17).

Otros parámetros que en mayor o menor medida, dependiendo de la disponibilidad del laboratorio, se han utilizado en el --

diagnóstico de la enfermedad hemolítica son: La fragilidad - osmótica del hematíe, la excreción fecal de urobilinógeno, - los niveles de hemopexina sérica y la prueba de Coombs (52).

Las pruebas hasta aquí descritas son las que más ampliamente se han utilizado en el diagnóstico de la anemia hemolítica, - el clínico debe tener el criterio para decidir cuales utilizar en cada tipo de hemólisis sospechada e incluso en cada - paciente dado. Por ejemplo Moore S.B. (35) escribe, los datos siguientes sugieren la reacción transfusional hemolítica: 1. Elevación postransfusional de la bilirrubina indirecta o ictericia clínica, 2. Disminución postransfusional del nivel de hemoglobina en 1 gr/dl o más, 3. Disminución de la haptoglobina sérica en un 50% o más de los niveles pretransfusionales, 4. Hemoglobinuria y hemosiderinuria. En otro - reporte se lee "La naturaleza hemolítica de la anemia se estableció por la elevada cuenta de reticulocitos, el incremento de la deshidrogenasa láctica y deshidrogenasa hidroxibutírica, la presencia de urobilinógeno y hemosiderina en la orina y el recortado tiempo de sobrevivencia de los glóbulos rojos" (49).

Estos fueron los parámetros observados más frecuentemente - en los últimos reportes encaminados al diagnóstico de la anemia hemolítica adquirida.

COMENTARIOS.

Ya que la etiología del proceso hemolítico hereditario es algo más sutil y siendo conocido desde la antigüedad un amplio número de agentes extrínsecos productores de hemólisis, resulta singular observar que históricamente fue primero reconocido el proceso hemolítico hereditario y que inclusive pasaron muchos años sin aceptarse como tal la enfermedad hemolítica adquirida.

Se ha utilizado más de un fundamento para clasificar la anemia hemolítica, la base que las divide en hereditarias y adquiridas resulta muy utilizada en la actualidad, ya que esta división conlleva un significado etiopatogénico, porque la naturaleza fundamental de las lesiones hereditarias es muy diferente a las adquiridas. Sin embargo es frecuente que los investigadores completen la descripción de un proceso hemolítico aludiendo a términos como intravascular, extravascular, crónica y aguda, que pertenecen a otras clasificaciones, ya menos utilizadas por su escaso significado etiopatogénico y su falta de precisión.

Dentro de los muchos y muy importantes agentes etiológicos de la anemia hemolítica adquirida, resaltan los fármacos por su frecuencia y abundancia, dos fármacos tan útiles hoy día como la metildopa y el rifampin, son entre otros, reportados con mucha frecuencia como productores de hemólisis, este dato debiera tenerse en mente antes de prescribir cualquier medicamento.

El mecanismo patogénico más ampliamente encontrado en la enfermedad hemolítica adquirida, es el de origen inmune, a veces mediado por anticuerpos comunes contra una droga, un tumor o exclusivos del eritrocito, que al pegarse a la membrana activan el complemento o inducen la fagocitosis del glóbulo rojo por las células del reticuloendotelio. Bastantes son tam

bién los procesos hemolíticos producidos por un daño directo al eritrocito, ya sea por medio de vasos alterados o con la implantación de material protésico, y por último se incluye un grupo diverso pero amplio de estados en que se daña al glóbulo rojo por la acción de hemolisinas.

Hay muchos estudios que conducen al diagnóstico de la anemia hemolítica adquirida. El último término frecuentemente lo aclara una enfermedad, un proceso infeccioso, la ingestión de drogas, la presencia de anticuerpos demostrados en la prueba de Coombs, etcétera. La designación de anemia se infiere de datos clínicos como la palidez de la piel, fatiga, etcétera y se comprueba midiendo la hemoglobina en sangre. Mientras el proceso hemolítico en su forma más general y de una manera muy sencilla se diagnostica con una cuenta de reticulocitos, observación del frotis de sangre periférica, medición del hematocrito y la determinación de bilirrubina sérica.

BIBLIOGRAFIA.

1. Balistreri W.F. Increased cholesterol and decreased fluidity of red cell membranes in progressive intrahepatic-cholestasis. Pediatrics 1981 Apr; 67 (4) 461-6. ,
2. Baty J.M. Acute hemolytic anemia with an unusually high percentage of reticulocytes. Am. J. Med. Sci. 179: 546, 1930.
3. Bradley G.W. Haemolytic anemia with hyperdefroma. Postgrad. Med. J. 1981 Jan. 56 (663) 46-7.
4. Brill J.C. Acute febrile anemia. A new disease? Arch. - Intern Med. 37:244, 1926.
5. Carson P.E. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. Science 124: 484, 1956.
6. Chauffard M.A. Pathogénie dl'icter gongénital de l'adulte. Sem. Med. 27:25, 1908.
7. Chauffard M.A. Troisier J. Anémie grave avec hémolysine, danla serum. Sem. Med. 28:345, 1908.
8. Crosby W.A. Hereditary non-esferocytic hemolytic anemia. Blood 5:233, 1950,
9. Dameshek W & Schwartz S.O. Acute hemolytic anemia. Medicine 19:231, 1940.
10. Dreyfus C. Somemilestones in the history of hematology.- Grune & Stratton N.Y. 1957.
11. Fehr J. Haptoglobin and hemolytic disease. JAMA 1981 May. 245 (20), 2028.
12. Fehr J. Knob M. Comparison of red cell creatine level - and reticulocyte count in appraising the severity of he-

- molytic processes. Blood 1979; 53:5 966-976.
13. Flynn T.P. Sucrose density gradient analysis of erythrocyte membranes in hemolytic anemias. Blood 1981 Jan. 57 (1):59-65.
 14. Forman S.J. Hemolytic anemia in Wilson disease; Clinical findings and biochemical mechanisms. Am. J. Hematol 1980; 9 (3) 269-275.
 15. Garratty G. Acute immune intravascular hemolysis due to hydrochlorothiazide. Am. J. Clin. Pathol 1981, Jul. 76 (1) 73-8.
 16. Giordano A.S. Acute hemolytic anemia. Am. J. Med. Sci. 194; 311, 1937.
 17. Gulati S.C. Microangiopathic anemia observed after treatment of epidermoid carcinoma with mitomycin C and 5-fluorouracil. Cancer 1980 May. 45 (9): 2252-7.
 18. Habibi B. Acute intravascular hemolysis and renal failure due to teniposide related antibody. Lancet 1981, Jun. 1 (82-35), 1423-4.
 19. Haden R.L. A new type of hereditary hemolytic jaundice with out spherocytosis. Am. J. Med. Sci. 214:255, 1947.
 20. Ham T.H. Hemoglobinuria. Am. J. Med. 18:990, 1955.
 21. Harvey R. Hemolytic anemia associated with cephalothin. JAMA Aug. 3071, Vol. 217 No. 9.
 22. Hayem G. Sur une variété particulière d'ictère chronique. Presse Med. 6:121, 1898.
 23. Hillman R.S. Manual de hematología, Ed. Manual Moderno S.A. México 1977.

24. Hunter W. Pernicious anemia. London Cariffin, 1901. Pag. 363.
25. Jacob H.S. Acute Hemolytic anemia with rigid red cell in hypophosphatemia. N. Engl. J. Med. 285, 1446; 1971.
26. Kaplan E. Familial non-spherocytic hemolytic anemia. - Blood 5:811, 1950.
27. Kressel B.R. Microangiopathic hemolytic anemia in patients treated for adenocarcinoma. Cancer 1981, Oct. - 48 (8): 1738-45.
28. Lederer M. Form of acute hemolytic anemia probably of infectious origin. Am. J. Med. Sci. 170; 500, 1925.
29. Liddy T.J. Chronic intravascular hemolysis (Renal Hemosiderosis) after incomplete presthetic closure of a ventricular septal defect and noncalcific aortic regurgitation. Amer. J. Clin. Path. 53: 839-842. 1970.
30. Magilligan D.J. Jr. Hemolytic anemia with porcine xenograft aortic and mitral valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980 Apr. 79 (4), 628-32.
31. Marchand A. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. JAMA 1980, May. 243 (19): 1909-11.
32. Minkowski O. Ueber eine hereditare. Verh. Cong. Inn. - Med. Wiesbaden 18:316, 1900.
33. Miwa S. A case of lead intoxication: Clinical and biochemical studies. Am. J. Hematol. 1981; 11(1), 99-105.
34. Monzon C.A. Hemolytic anemia following a wasp sting J. - Pediatr. 1980; 96, 1039-40.
35. Moore S.B. Delayed hemolytic transfusion reactions. Am.

- J. Clin Pathol 1980. Jul. 74(1): 94-7.
36. Rice L. Serum haptoglobin in hemolytic disease. JAMA - 1980 Dec. 244(23): 2607-8.
 37. Rodgers G.M. Bacillus cereus bacteremia and hemolytic-anemia in patient with hemoglobin SC disease. Arch. Intern. Med. 1980, Aug. 140 (8) 1103-4.
 38. Schofferman J. Microangiopathic hemolytic anemia. JAMA Nov. 1974. Vol. 230 No. 5.
 39. Schulate K.L. Haemolytic anaemia in an adult after a - wasp sting. Lancet 1981. Aug. 2(8244): 478.
 40. Selwym J.G. Autohemolysis in congenital hemolytic anemia. Blood. 9: 414, 1954.
 41. Spitzer T.R. Penicillin induced haemolytic anemia with negative direct Coombs test. Lancet 1981, Jun. 1(8234): 1361-2.
 42. Strauss R.A. Delayed hemolytic transfusion reactions. JAMA 1981, Jan. 245(1):31.
 43. Szimanski I.O. Red blood cell associated IgG in normal and pathologic states. Blood 1980, Jan 55(1):48-54.
 44. Thompson W.F. Hemolytic Jaundice. Bull N.Y. Acad. Med.- 15: 1771, 1939.
 45. Trowbridge. Hemolytic anemia associated with Leptospirosis. Morphologic and lipid studies. Am. J. Clin. Pathol. 1981 Oct. 76(4), 493-8.
 46. Valentine W.N. A specific erythrocytes glycolytic enzyme defect (Pyruvate-kinase). Trans Assoc Am Physicians 74: 100, 1961.

47. Vanlair C.F. de la microcythémie. *Bull Acad R. Med Belg* 5: 515, 1871.
48. Vives Corrons J.L. The hemolytic component of the anemia of renal disease. *Sangre (Barc)* 1980; 25(5B): 676-87.
49. Warnes G. Mechanical haemolytic anaemia after valves repair Operations for non-rheumatic mitral regurgitation. *Br. Heart J.* 1980. Oct. 44(4): 381-5.
50. Widal F. Types divers d'ictères hémolytiques non congénitaux avec anémie. *Bull Soc Med Paris* 24:1127, 1907.
51. Wilson C. Some cases Showing hereditary enlargement of the spleen. *Trans Clin Soc Lond* 23:162, 1890.
52. Wintrobe M.M. *Clinical hematology.* Lea & Febiger USA - 1974.
53. Wolf P.L. Hemolytic anemia in hepatic disease with decreased erythrocytes adenosine triphosphate. *Am J Clin Pathol* 1980, Jun. 73(6), 785-8.

NOTA: Las referencias 2, 4, 6, 7, 16, 22, 24, 28, 32, 44, 47, 50 y 51, fueron citadas por Wintrobe M.M. *Clinical Hematology.* Lea & Febiger USA 1974.