

Hemoglobinopatías

En sentido amplio, el término hemoglobinopatía designa la existencia de un trastorno de la molécula de hemoglobina (Hb). Sin embargo, suele reservarse para las anomalías de la Hb producidas por el simple cambio de un aminoácido en una de las cadenas de globina; el término talasemias se reserva para las hemoglobinopatías debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de una cadena completa de globina.

Hemoglobinopatías estructurales

Reciben este nombre las alteraciones de la molécula de Hb debidas a la sustitución de un aminoácido en una de las cadenas de globina. La base genética de las hemoglobinopatías es una mutación en el DNA. Desde la descripción efectuada por HERRICK de la Hb anómala que descubrió en un estudiante de Jamaica, alteración que se conoce con el nombre de drepanocitosis, el número de hemoglobinopatías no ha hecho más que aumentar. Inicialmente se identificaron con una letra (Hb S, Hb C, Hb D, etc.) pero el alfabeto se agotó enseguida, por lo que cada nueva hemoglobinopatía se identificó por el nombre de la ciudad en que fue descubierta.

En la actualidad se conocen más de 400 hemoglobinopatías, aunque no todas producen problemas clínicos. Las hemoglobinopatías por afectación de la cadena beta son algo más frecuentes que las de la alfa. Dependiendo de la situación más o menos periférica del aminoácido sustituido en relación con la conformación de la molécula de Hb, ésta puede sufrir o no cambios que afecten su movilidad electroforética, su afinidad por el oxígeno, su estabilidad química o la capacidad para mantener el hierro en estado reducido. Así, las hemoglobinopatías pueden clasificarse en: 1) Hemoglobinas con alteración de su movilidad electroforética (Hb S, Hb C, Hb J, Hb D, Hb E); 2) hemoglobinas con alteración de la estabilidad (Hb Köln entre otras); 3) hemoglobinas con aumento de la afinidad por el oxígeno, y 4) hemoglobinas que no consiguen mantener el hierro en estado reducido.

Las alteraciones clínicas que producen las hemoglobinopatías pueden diferir enormemente. Así, las que alteran la movilidad electroforética de la Hb pueden ser asintomáticas o producir graves alteraciones, como es el caso de la hemoglobinopatía S homocigota. Cuando el cambio de aminoácido afecta la estabilidad de la molécula de Hb aparecen cuadros de anemia hemolítica crónica, exacerbada por la ingestión de algunos medicamentos o infecciones. Una Hb con un aumento de su afinidad por el oxígeno producirá cianosis en varios miembros de una misma familia. Las metahemoglobinas hereditarias provocan cianosis familiar.

Hemoglobinopatía S (drepanocitosis o anemia de células

falciformes)

Constituye la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo. En su forma heterocigota afecta al 8% de la población negra de los Estados Unidos y al 25% de la población negra africana, aunque también puede encontrarse con mucha menor frecuencia en el sur de España, Italia y Grecia, en puntos del Magreb y la península Arábiga y en algunas zonas del subcontinente indio. La base química de la drepanocitosis es la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta de globina por valina. Este simple cambio es capaz de inducir una profunda alteración de la cadena de globina, que polimeriza a baja tensión de oxígeno, formándose largas fibras de Hb que distorsionan totalmente la estructura del hematíe, el cual adopta forma de hoz. Estos hematíes falciformes aumentan la viscosidad sanguínea y bloquean la circulación capilar en diferentes áreas del organismo, produciendo microinfartos.

El estado heterocigoto para la drepanocitosis parece conferir cierta protección frente a la malaria, motivo por el cual el gen puede haber persistido a lo largo del tiempo. El diagnóstico de hemoglobinopatía S en estado

homocigoto o heterocigoto se basa en la identificación de la Hb S en la electroforesis isoelectroenfoque de Hb. Existen, sin embargo, otras técnicas más sencillas que permiten sospechar la existencia de una Hb S, como son la inducción de la falciformación (observación en fresco de una gota de sangre entre cubre y portaobjetos) o el estudio de la solubilidad de la Hb en un tampón fosfato (la Hb S es insoluble; prueba de Itano). Las manifestaciones clínicas varían según el paciente sea heterocigoto u homocigoto para la Hb S.

Enfermedad homocigota (anemia de células falciformes).

El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por una anemia crónica con episodios intercalados de crisis hemolíticas. En ausencia de estas crisis, la sintomatología anémica es relativamente escasa en relación con las cifras de Hb, ya que la Hb S tiene menor afinidad por el oxígeno, y la curva de disociación de la Hb se desplaza hacia la derecha. La gravedad del cuadro clínico depende en parte de la concentración de Hb fetal (Hb F), ya que cuanto mayor sea ésta menor será la posibilidad de que el hematíe experimente alteraciones irreversibles de su forma y función. La mayoría de los pacientes sufren trastornos constitucionales (retraso de crecimiento), y las manifestaciones clínicas son consecuencia de las crisis vasoclusivas producidas por la obstrucción del sistema vascular por agregados de hematíes. Estas crisis suelen estar desencadenadas por infecciones bacterianas o víricas, deshidratación, desoxigenación o frío y se acompañan de dolor abdominal inespecífico o que simula una apendicitis o un cólico biliar, dolor articular, pleurítico u óseo. Los fenómenos oclusivos de la circulación cerebral u ósea son los más graves, ya que pueden producir convulsiones, déficit neurológicos graves e incluso coma; los que ocurren en los huesos favorecen la aparición de áreas de infarto, sobre todo en las vértebras y necrosis aséptica de la cabeza de fémur. Es relativamente frecuente la osteomielitis por *Salmonella*. Las manifestaciones viscerales pueden afectar prácticamente todos los órganos y sistemas. Son frecuentes la insuficiencia cardíaca (aunque el infarto de miocardio no es común), la formación de cálculos biliares y de infartos hepáticos que pueden abscesificarse, los infartos de la médula y las papilas renales (hematuria, hipostenuria). También pueden producirse infartos de la microcirculación del ojo. Las alteraciones circulatorias cutáneas favorecen la aparición de

úlceras crónicas, sobre todo en los tobillos. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que un paciente con drepanocitosis sufra, además, un déficit de G-6-PD. Una de las complicaciones más graves de la drepanocitosis la

constituyen las crisis aplásicas, que pueden deberse a una infección por parvovirus B19 o a un déficit de folatos.

El tratamiento se dirige a la prevención de las crisis, evitando las infecciones, la deshidratación, la estasis circulatoria y el frío. Deben administrarse suplementos de ácido fólico. La oxigenoterapia no mejora el cuadro clínico. En cambio, los fármacos que aumentan la síntesis de Hb F, como la hidroxiurea, parecen tener un papel en el tratamiento de fondo de la drepanocitosis.

Rasgo drepanocítico. El rasgo drepanocítico (AS) es una anomalía que raras veces produce sintomatología o alteraciones del hemograma, a menos que las condiciones ambientales sean extremas (hipoxia, deshidratación). La alteración clínica más frecuente es la renal, por lo que muchos portadores de Hb AS tienen hipostenuria o hematuria indolora. Se han descrito algunos casos de pacientes con rasgo drepanocítico que han sufrido un episodio de rhabdomiólisis tras el ejercicio intenso. En el rasgo drepanocítico la Hb S representa el 45-50% de la cifra total de Hb. Puede ponerse de manifiesto con las pruebas de solubilidad, de inducción de la falciformación y con la electroforesis de Hb. El rasgo drepanocítico no requiere tratamiento.

Doble heterocigoto Hb S Hb C (SC). La hemoglobinopatía SC produce un cuadro clínico menos grave que el de la hemoglobinopatía SS. El crecimiento y el desarrollo sexual son normales, la anemia es leve y las crisis vasoclusivas escasas. Suele palparse esplenomegalia de pequeño tamaño. Sin embargo, la afectación retiniana es más grave que en la hemoglobinopatía SS. Las lesiones más características son la retinopatía

proliferativa y las hemorragias en el vítreo. También son más frecuentes los accidentes trombóticos.

Hb S–betalasemia. La combinación Hb S–betalasemia produce un cuadro clínico de inferior o igual gravedad al de la drepanocitosis. Esta anomalía es particularmente frecuente en Sicilia.

Hemoglobinopatía C

La Hb C se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta por lisina. Es una

hemoglobinopatía propia del África occidental, pero puede encontrarse con cierta frecuencia en España. El estado homocigoto (CC) se caracteriza por una ligera anemia hemolítica crónica con esplenomegalia. El estado heterocigoto (AC) no produce trastorno alguno. Aunque la Hb C tiende a cristalizar en condiciones de hipoxia, no produce crisis vasoclusivas como las de la Hb S. La morfología eritrocitaria se caracteriza por la aparición de dianocitos. La presencia de Hb C interfiere en la determinación por cromatografía en columna de la Hb A (cuyo aumento es característico de la betatalasemia heterocigota).

Hemoglobinopatía J

Se caracteriza por la sustitución de la glicina en posición 16 de la cadena beta por ácido aspártico. Es una Hb de migración rápida. No produce ningún trastorno en estado heterocigoto. Endémica en Europa, la Hb J es relativamente frecuente en Cerdeña y puede encontrarse en España.

Otras hemoglobinopatías

La Hb D no produce trastorno alguno en estado heterocigoto. El estado homocigoto, muy infrecuente, produce una

discreta anemia hemolítica. La movilidad electroforética de la Hb D es la misma que la de la Hb S. La Hb E es muy frecuente en el sudeste asiático. El estado homocigoto no produce alteraciones clínicas, pero el hemograma es semejante al de las talasemias. El estado heterocigoto provoca sólo microcitosis discreta.

Hemoglobinas inestables

Cuando ocurre un cambio de aminoácidos cerca de la cavidad del hemo en la zona de unión globina–hemo, pueden

producirse alteraciones que conducen a la desnaturalización y precipitación de las cadenas de globina. Los hematíes se destruyen básicamente en el bazo. El cuadro clínico es el de una anemia hemolítica crónica congénita. La tinción con colorantes supravitales da a los hematíes un aspecto característico, por lo que estas anemias se denominaban antiguamente anemias hemolíticas con cuerpos de Heinz positivos. Se conocen actualmente más de 100 Hb inestables. El cuadro clínico puede ser muy variable, desde anemias hemolíticas neonatales hasta la ausencia de manifestaciones hematólogicas, pasando por cuadros de anemia hemolítica crónica candidatos a la esplenectomía. El principal desencadenante de las crisis hemolíticas sobreañadidas a la hemólisis crónica son los episodios febriles y, con menor frecuencia, la ingesta de medicamentos (principalmente sulfamidas). El diagnóstico de hemoglobinopatía debe sospecharse ante una hemólisis crónica de carácter familiar, desencadenada o agravada por las infecciones, estados febriles o medicamentos (cuadro similar al de algunos déficit enzimáticos). La electroforesis de Hb puede poner de manifiesto una banda de movilidad anómala; la tinción supravital demostrará la presencia de cuerpos de Heinz; la inestabilidad de la molécula de Hb puede evidenciarse con la precipitación por calor o con isopropanolol. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro clínico. A veces es necesaria la esplenectomía, pero la mayoría de los pacientes tienen una anemia leve que requiere sólo suplementos de

ácido fólico. Deben evitarse los medicamentos con capacidad oxidante.

Hemoglobinopatías con aumento de la afinidad por el oxígeno

Algunas mutaciones en la molécula de Hb pueden originar cambios que se traducen en una mayor afinidad por el

oxígeno, que no se liberará de forma óptima en condiciones de hipoxia tisular. Como consecuencia, se produce un aumento de la síntesis de eritropoyetina y eritrocitosis secundaria. Rara vez el aumento de número de hematíes ocasiona trastornos y la única manifestación analítica de estas hemo-globinopatías es un aumento del hematócrito, que puede observarse en varios miembros de la misma familia. En algunos casos la carga eléctrica de la molécula de Hb se altera y aparece una banda anómala en electroforesis. El estudio de la curva de disociación de la Hb del oxígeno revelará la anomalía. Los portadores de estas hemoglobinopatías no requieren tratamiento, aunque es aconsejable mantener el hematócrito por debajo de 0,55 L/L con flebotomías.

Metahemoglobinas hereditarias

El hierro de la molécula de Hb se encuentra en estado ferroso (Fe^{2+}) y, en condiciones normales, menos del 1% se halla oxidado. Este hierro férrico es reducido de nuevo a ferroso mediante el sistema diaforasa-citocromo b₅. Algunas mutaciones genéticas son capaces de inducir cambios en la molécula de Hb. Hasta el momento se han descrito cinco moléculas de estas Hb, denominadas hemoglobinas M. La única alteración clínica que producen es cianosis en varios miembros de la misma familia. No requiere tratamiento.

Talasemias

La Hb humana es una mezcla de tres subtipos: Hb A, que representa más del 90% de toda la Hb, Hb A₂, hasta el 3,5%, y Hb F, hasta el 1% en la edad adulta. La composición proteica de estos tres tipos de Hb varía. Así, la Hb A tiene dos cadenas alfa y dos beta, la Hb A₂ posee dos cadenas alfa y dos delta, y la Hb F, dos cadenas alfa y dos gamma ($\alpha_2\gamma_2$). Se denomina talasemias a las alteraciones de la molécula de Hb debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de las cadenas de globina. Las talasemias (palabra que deriva del griego *thalassa*, mar) son frecuentes en el área mediterránea, en la población africana, el subcontinente indio y el sudeste asiático,

distribución geográfica que se sobrepone algo a la de la drepanocitosis y del déficit de G-6-PD, por lo que es lógico

pensar que estas alteraciones aparecieran como una forma de protección ante la malaria.

Cada tipo de talasemia recibe el nombre de la cadena que deja de sintetizarse: falta de síntesis de cadenas alfa o alfa-talasemia, de cadenas beta o betatalasemia o falta de síntesis de más de una cadena, como la deltatetatalasemia. Su diagnóstico analítico puede ser ya evidente con el examen de un simple hemograma o bien requerir las técnicas de biología molecular. Los cuadros clínicos que producen las talasemias pueden oscilar entre la falta de signos y síntomas y la muerte intrauterina por hidropesía fetal.

Alfatalesemias

Concepto. Las alfatalesemias son las alteraciones de la Hb debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de cadenas alfa. Cada cromosoma 16 tiene dos pares de genes que rigen la síntesis de cadenas alfa, por lo que la dotación genética normal es aa/aa. El principal mecanismo por el que se producen las alfatalesemias es la delección o pérdida total de un gen. Las formas no delecionales son menos frecuentes y obedecen a

mutaciones, alteraciones en la transcripción del RNA o producción de RNA anómalo. El fenotipo eritrocitario y la clínica dependerán de la gravedad de la alteración genética: la delección de un solo gen alfa (genotipo $-a/aa$) no se

acompaña de alteraciones clínicas, mientras que la delección de los cuatro genes alfa (genotipo $-/-$) provoca la muerte *in utero*. La delección más frecuente en España es la que afecta 3,7 kb de DNA, aunque también se pueden encontrar delecciones que afectan segmentos mucho más extensos de DNA.

Nomenclatura. La nomenclatura de las alfafalasemias es algo confusa, debido a que se describió antes la alteración que en la actualidad se designa rasgo alfa talasémico (que se denominó $a-tal-1$) que la del portador silente (que se denominó $a-tal-2$). Parece más lógica la terminología propuesta por LEHMANN Y CARRELL, quienes anteponen al término alfa talasemia un número del 1 al 4 dependiendo de si la delección afecta 1, 2, 3, o los 4 genes alfa. Para evitar estos equívocos de nomenclatura, se utilizará en cada caso la descripción del genotipo.

Fisiopatología y cuadro clínico. El exceso de cadenas beta produce, en el adulto, una molécula de Hb formada por tetrámeros de dichas cadenas, la Hb H, que es inestable e induce lisis de los hematíes. En el feto, que no sintetiza aún cadenas b, se producen tetrámeros de cadenas gamma, que tiene elevada afinidad por el oxígeno. Si la delección ha afectado un solo gen (*alfatalasemia silente*, $1-a-tal-2$, genotipo $-a/aa$) no se produce alteración clínica alguna. La única manifestación del trastorno genético será un hemograma con una cifra de hematíes en la zona alta de la normalidad y un VCM normal o algo disminuido. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es normal. El *rasgo talasémico*, o $2-a-tal-2$, puede tener dos genotipos distintos

(*cis*, o $-/aa$ o *trans*, $-a/-a$), dependiendo de los genotipos de los progenitores. Las manifestaciones clínicas son mínimas o nulas y en el hemograma aparece una anemia moderada con microcitosis y poliglobulia. La hiperferritinemia es infrecuente, por lo que la concentración elevada de ferritina debe hacer sospechar la presencia concomitante de una hepatopatía o de hemocromatosis. La prevalencia de estas dos formas de alfafalasemia en España se cifra en 0,02–0,5%. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la anemia ferropénica (en la que rara vez la cifra de hematíes es tan alta; la ADE suele ser superior a la normalidad) y con otros tipos de talasemia heterocigota (básicamente betatalasemia, en la que aumenta la Hb A₂, y la deltatetatalasemia, en la que au-menta

la Hb F). La delección de tres genes alfa ($3-a-tal-2$, genotipo $-/-a$) produce la *enfermedad por Hb H*. Es frecuente en China e Indonesia y se han descrito también algunos casos en Italia y Sudamérica y en España. Cursan con un cuadro clínico de anemia hemolítica de intensidad moderada exacerbada por infecciones o por la ingesta de algunos medicamentos oxidantes, y moderada esplenomegalia. La delección de los cuatro genes alfa ($4-a-tal-2$, *hidropesía fetal por alfafalasemia*) es incompatible con la vida. Produce en el feto un grave cuadro de hidropesía secundaria a la intensa anemia, con gran hepatosplenomegalia, que causa la muerte fetal al final del embarazo o pocas horas después del parto. No se ha descrito en España ni en Sudamérica.

Diagnóstico. Ya se han indicado las características de los hemogramas de los portadores silentes y del rasgo alfafalasémico. El diagnóstico debe sospecharse ante un hemograma con microcitosis y cifra elevada de hematíes, que no se debe a ferropenia ni a otro tipo de talasemia heterocigota, y que puede encontrarse en varios miembros de la familia. La electroforesis de Hb es normal. La tinción supravital de los hematíes con azul de cresil brillante puede poner de manifiesto algunos hematíes con inclusiones hemoglobínicas de Hb H. El estudio de la síntesis de cadenas de globina pondrá de manifiesto el desequilibrio alfa/beta, con índices inferiores a 1. Sin embargo, la confirmación diagnóstica sólo puede efectuarse mediante el estudio del DNA, que revelará la delección genética en muchos casos. A pesar de que tanto el portador silente como el rasgo talasémico son asintomáticos y no tienen trascendencia clínica, su diagnóstico es importante por dos motivos: para caracterizar microcitosis de etiología oscura (que normalmente se confunden y tratan como

ferrope-nias) y para poder proporcionar un consejo genético. La enfermedad por Hb H sí da manifestaciones electroforéticas (banda electroforética rápida de Hb H) y la tinción con azul de cresil brillante pone de manifiesto las inclusiones características de esta Hb en casi todos los hematíes.

Una variante talasémica relativamente frecuente en el su-deste asiático es la hemoglobina Constant Spring, que resulta de una elongación de la cadena alfa. El cuadro clínico que produce depende de la integridad de los otros genes alfa.

Betatalasemias

Las betatalasemias son el resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de globina. Los genes beta se encuentran en el cromosoma 11, junto con los genes delta y gamma (complejo genético no-alfa). Al contrario de lo que sucede en la alfafalasemia, la mayoría de los casos de betatalasemia se deben a mutaciones genéticas que afectan posteriormente al funcionalismo del RNA, formándose moléculas de RNA no funcionante, que se procesa de forma anómala o que se transcribe mal, aunque en algunos casos la alteración es una delección del gen. Se han descrito unas 100 mutaciones que tienen cierta tendencia al agrupamiento geográfico. Así, en el Mediterráneo la alteración más frecuente es la que afecta al codón 39. La gran diversidad genética de las betatalasemias explica en parte su diversidad clínica y su expresión analítica. Algunas mutaciones tienen como consecuencia la ausencia total de síntesis de cadenas beta (b o), mientras que otras se traducen por una reducción de dicha síntesis. Desde el punto de vista de la fisiopatología, las betatalasemias difieren también de las alfafalasemias. El exceso de ca-den

alfa, insolubles, precipita en el interior de los eritro-blastos y se conjuga con diversas proteínas del citosol y de la membrana, lesionándolas. Por otra parte, la liberación del hierro intracelular origina la formación de radicales libres que dañan las proteínas y los lípidos de la membrana. La vitamina D de la membrana disminuye, lo cual contribuye a una mayor desestructuración de proteínas y lípidos. La presencia de cadenas gamma tampona hasta cierto punto el exceso de cadenas alfa, ya que permitirá la formación de Hb F. Como consecuencia de estos procesos, se produce la muerte intramedular de un gran número de precursores de la serie roja (eritropoyesis ineficaz) y la hemólisis periférica de los hematíes. Además, la hemoglobinización es defectuosa. Estos tres factores contribuyen a la aparición de la anemia característica de esta enfermedad. La importante eritropoyesis ineficaz y la hipoxia causan una gran expansión de la médula ósea, que se traduce en un aumento del díplome, que confiere al cráneo el aspecto típico en cepillo, y en la aparición de focos de eritropoyesis extramedular (hepatos-plénica

- paravertebral). Estas alteraciones, características de la betatalasemia homocigota, se encuentran de forma mucho más atenuada en la betatalasemia heterocigota. A continuación se describirán las formas menor, mayor e intermedia de la enfermedad.
- *Betatalasemia menor (rasgo talasémico)*

Concepto y diagnóstico. La betatalasemia es una alteración muy frecuente en España, como en todos los países ribereños del Mediterráneo. Es el resultado del estado heterocigoto para una mutación del gen beta. El hemograma se caracteriza por una cifra de hematíes elevada, microcitosis, una concentración de Hb normal o algo disminuida, (ADE) normal o algo elevada, hemoglobina corpuscular media (HCM) baja y aumento de la Hb A₂ (normal ² 3,5%). La Hb F puede también aumentar, hasta un 5%. La presencia de anemia ligera, con Hb rara vez inferior a los 100 g/L, el aumento de la cifra de hematíes con VCM muy bajo, que puede llegar a ser inferior a los 60 fL, y la extensión de sangre periférica con dianocitos y punteado basófilo, deben sugerir el diagnóstico. Dependiendo del tipo de mutación genética, la cifra de reticulocitos puede ser más o menos elevada, indicando cierto grado de hemólisis, en cuyo caso se producirá también un descenso de la haptoglobina. Algunos simples cálculos matemáticos, realizados a partir de las cifras del hemograma, pueden predecir con gran precisión si una anemia microcítica es de origen ferropénico o talasémico. Uno de los más utilizados es el índice de ENGLAND-FRASER. La ferritina y la saturación de transferrina están, por lo general, elevadas y la protoporfirina eritrocitaria libre suele ser normal. Sin embargo, valores de

ferritina muy elevados deben hacer sospechar una hepa-topatía o una hemocromatosis heterocigota concomitantes.

Por otra parte, la ferropenia puede enmascarar el diagnóstico de betatalasemia. En estos casos, la corrección de la ferro-penia permitirá revelar la verdadera naturaleza de la microci-tosis.

Cuadro clínico. La betatalasemia heterocigota es asintomá-tica, aunque en la infancia, durante el embarazo o en el curso de infecciones o estados inflamatorios, el descenso de la Hb puede ser más acusado. En niños heterocigotos para la betatalasemia se han descrito hipofolatemias. Parece eviden-te que la betatalasemia heterocigota puede proteger de la en-fermedad trombótica y la cardiopatía isquémica. Dada la prevalencia de la alteración heterocigota en España, lo más importante ante un paciente afecto de betatalasemia hetero-cigota es el estudio familiar y el consejo genético para evitar la betatalasemia mayor: la probabilidad de engendrar un hijo homocigoto es del 25% si ambos progenitores son heteroci-gotos.

Betatalasemia mayor (anemia de Cooley)

Concepto. La betatalasemia homocigota es probablemente la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Depen-diendo de las mutaciones genéticas se producirá una cantidad nula o muy escasa de cadenas beta, y un ma-yor o menor número de cadenas alfa libres, que precipitarán en el interior de los eritroblastos, desencadenando la cadena de sucesos descritos anteriormente. La presencia de cadenas gamma ayuda a neutralizar, en parte, el exceso de cadenasalfa.

Cuadro clínico. Los niños afectados de betatalasemia mayor desarrollan la enfermedad a partir de los 4-5 meses de vida, cuando se produce el cambio normal de la síntesis de cadenas gamma por beta. Aparece entonces anemia intensa, con concentraciones de hemoglobina inferiores a los 80 g/L, mi-crocítica y con eritroblastos en sangre periférica. El estudio electroforético pone de manifiesto que la mayor parte de la Hb es Hb F, con una pequeña cantidad de Hb A y un por-centaje variable de Hb A, dependiendo de si las mutaciones son del tipo . El estudio de la síntesis de cadenas de globina demostrará un marcado desequilibrio alfa/beta y las técnicas de análisis del DNA permitirán poner de manifiesto la alteración genética de cada alelo. El niño afecto de betatalasemia mayor no se desarrolla adecuadamente, y de manera paulatina aparecen las compli-caciones derivadas de la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis: aumento del díplome y de la esponjosa, que confieren una fa-cies mongoloide característica y la imagen radiológica de cráneo en cepillo, eritropoyesis extramedular, con hepato-plenomegalia que aumentará aún más el componente hemo-lítico de la enfermedad, y sobrecarga férrica, consecuencia en parte de la eritropoyesis ineficaz y en parte de las repeti-das transfusiones necesarias para mantener unos hematócri-tos

adecuados. La acumulación de hierro acaba afectando al organismo de forma generalizada, depositándose primero en el SMF y, posteriormente, en los parénquimas hepático, pan-creático, cardíaco y de diferentes órganos endocrinos. Las in-fecciones bacterianas son también frecuentes, sobre todo du-rante la infancia. La muerte suele sobrevenir antes de los 30 años, fundamentalmente por insuficiencia cardíaca o arritmias.

Tratamiento. El tratamiento básico del paciente afecto de betatalasemia mayor consiste en la transfusión periódica de san-gre para mantener las cifras de Hb por encima de 120 g/L. La contrapartida es la aparición de hemosiderosis, que se inten-ta combatir con la administración subcutánea y prolongada de deferroxamina. Aunque de momento no existe un segui-miento suficientemente prolongado, algunos estudios preli-minares indican que un régimen transfusional correcto com-plementado con el tratamiento quelante continuado puede permitir una prolongación significativa de la vida de estos pacientes. No se dispone por ahora de una alternativa a la deferroxamina. En algunos pacientes puede aconsejarse la es-plenectomía para reducir el hiperesplenismo y el aumento del volumen plasmático. Dado el componente de hemólisis crónica de esta anemia, deben administrarse suplementos de ácido fólico. Quizá la ingeniería genética pueda en un futuro llegar a implantar genes normales en los precursores eritroblásticos, pero, por el momento, el único tratamiento que puede resultar curativo es el trasplante de médula ósea, que tiene una tasa de éxitos del 80%.

Los pacientes con menos alteraciones

secundarias a la hemosiderosis son los que mejor toleran el procedimiento. *Betatalasemia intermedia*. El término betatalasemia intermedia se utiliza para describir un síndrome talasémico de moderada intensidad, que condiciona la aparición de anemia, con Hb entre los 70 y los 100 g/L, y de alteraciones óseas y visceromegalias características de la talasemia mayor, pero de menor intensidad. Algunos autores restringen el término talasemia intermedia a los pacientes con anemia pero con una calidad de vida aceptable sin transfusiones. Desde el punto de vista genético la talasemia intermedia puede deberse a la herencia homocigota de formas relativamente benignas de beta + talasemia, a la herencia heterocigota de alguna mutación o particularmente grave, a la coincidencia de una betatalasemia mayor con una alfafalasemia, con lo cual se corrige el desequilibrio entre cadenas alfa y cadenas beta, al estado homocigoto para la deltabetatalasemia o a una alteración betahomocigota pero contrarrestada por una síntesis relativamente alta de Hb F.

Deltabetatalasemia. Este tipo de talasemia se caracteriza por un defecto en la síntesis tanto de cadenas beta como delta. Genéticamente se deben a amplias delecciones del cromosoma 11. En los homocigotos, la única Hb que se formará es la Hb F, mientras que en heterocigotos el estudio electroforético pondrá de manifiesto un aumento de la Hb F (hasta un 16–18%), pero las demás fracciones hemoglobínicas serán normales. Las manifestaciones clínicas del homocigoto suelen ser las de una talasemia intermedia, mientras que el estado heterocigoto no produce ninguna alteración clínica. La deltabetatalasemia heterocigota es relativamente frecuente en la zona mediterránea de España, aunque menos que la betatalasemia. El hemograma de una deltabetatalasemia heterocigota es superponible al de una betatalasemia heterocigota (aumento de los hematíes, Hb normal o algo disminuida,

microcitosis), pero la ADE es mucho más alta que la de la betatalasemia.

Anemias hemolíticas adquiridas

En las anemias hemolíticas adquiridas los hematíes se destruyen prematuramente debido a factores que alteran el medio en el que se hallan inmersos. En la tabla 1 se resume la clasificación de las anemias hemolíticas adquiridas.

Hiperesplenismo

La estructura vascular del bazo actúa como filtro que retiene los hematíes alterados o viejos. Cuando el bazo aumenta de tamaño atrapa y destruye, además, los hematíes normales. Ello ocurre en diversos procesos, como las hepatopatías crónicas, los síndromes mieloproliferativos, los linfomas y algunas enfermedades por almacenamiento. La hemólisis desaparece al tratar el proceso de base. La esplenectomía puede estar indicada en algún caso, si bien hay que valorar el daño que puede causar la ausencia del bazo, sobre todo en pacientes jóvenes.

Anemias hemolíticas inmunes

Se denominan anemias hemolíticas inmunes a los estados de hemólisis aumentada que se acompañan de la presencia

en la superficie eritrocitaria de inmunoglobulinas dirigidas contra los determinantes antigénicos de los hematíes. Como se señala en la tabla 2, pueden ser de tres tipos: producidas por un aloanticuerpo, por un autoanticuerpo o por fármacos.

Anemias hemolíticas por aloanticuerpos

Reacciones hemolíticas postransfusionales

Las reacciones hemolíticas postransfusionales se producen cuando se transfunden hematíes que contienen antígenos para los cuales el receptor tiene anticuerpos. Éstos pueden ser naturales (sistema ABO) o inmunes (sistema Rh y Kell, entre otros). El cuadro clínico es muy variable y depende del grado de respuesta del receptor, la capacidad antigénica del antígeno, la avidéz del anticuerpo y la temperatura óptima de acción de éste. Puede manifestarse por una simple reacción de escalofríos e hipertermia, hasta un cuadro clínico grave con dolor lumbar, hipotensión, shock e insuficiencia renal. El diagnóstico se efectúa al comprobar un aumento de la LDH sérica, un descenso de la haptoglobina, hemoglobinemia y hemoglobinuria. Estas reacciones pueden ser fácilmente evitadas administrando hematíes compatibles y no cometiendo errores de identificación, tanto de muestras como de pacientes.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) se produce cuando existe una incompatibilidad entre los antígenos eritrocitarios de la madre y los del feto. Aunque el ejemplo clásico es la isoimmunización por el antígeno D del sistema Rh (por ser el más inmunogénico), cualquier antígeno de grupo sanguíneo ausente en la madre y presente en el feto puede inducir la formación de aloanticuerpos que causen la hemólisis neonatal.

Etiología. La mujer puede entrar en contacto por primera vez con el antígeno por una transfusión o por un embarazo. Cuando se produce el segundo contacto con el antígeno, habitualmente en el segundo embarazo, los anticuerpos de clase IgG desarrollados en la madre atraviesan la placenta y se fijan a los hematíes del feto portadores del antígeno correspondiente, produciendo su hemólisis.

TABLA 1. Clasificación de las anemias hemolíticas adquiridas

TABLA 2. Clasificación de las anemias hemolíticas inmunes

Cuadro clínico. La intensa anemia que ocurre en el feto provoca insuficiencia cardíaca con anasarca e hipoproteíнемia (*hidropesía fetal*) y, en algunos casos, muerte fetal intrauterina. La bilirrubina que procede de la destrucción de la hemoglobina se libera al líquido amniótico, pudiendo ser eliminada por el hígado de la madre. Si la afección no es tan grave y el feto llega a nacer, la bilirrubina ya no puede ser metabolizada por la madre, por lo que la intensa anemia se acompaña de ictericia (*eritroblastosis fetal*). Cuando la bilirrubina indirecta sobrepasa ciertos valores se fija a los núcleos cerebrales y causa un proceso neurológico grave denominado *kernicterus*.

Diagnóstico. El diagnóstico se puede efectuar antes del nacimiento mediante la detección de anticuerpos en el suero de la gestante. En el momento de nacer, la prueba de la anti-globulina directa (prueba de Coombs directa) sobre los hematíes del recién nacido e indirecta (prueba de Coombs indirecta) en el suero de la madre permite establecer el diagnóstico diferencial con otras ictericias neonatales. En el caso de la EHRN por mecanismo inmune ambas pruebas son positivas.

Prevención y tratamiento. Es posible prevenir la EHRN producida por el antígeno Rh(D), en primer lugar, evitando administrar sangre Rh(D)-positiva a las niñas y mujeres en edad fértil Rh(D)-negativas. En segundo lugar, debe prevenirse la aloimmunización fetomaternal después del parto de un feto Rh(D)-positivo mediante la administración a la madre de inmunoglobulina específica anti-D (250-300 mg por vía intramuscular), ya sea después del parto o bien mediante una dosis antes del parto y otra posparto. Si ya se ha producido la isoimmunización, son fundamentales el diagnóstico temprano y la vigilancia del recién nacido para evitar la anemia y la hiperbilirrubinemia excesivas, mediante fototerapia y exanguinotransfusión. Experiencias recientes demuestran que el tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas a dosis altas puede disminuir la respuesta inmune en la madre.

Fig. 1. Hemólisis extravascular. Los hematíes sensibilizados

con anticuerpos (IgG 1 , IgG 3) y/o complemento (C3b) interaccionan con los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Como resultado de esta interacción, los hematíes pueden ser objeto de fagocitosis completa, fragmentación (fagocitosis parcial y liberación de esferocitos a la circulación) o ser lisados por citotoxicidad dependiente de los anticuerpos.

Anemias hemolíticas autoinmunes

En la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) la hemólisis aumentada se produce por la presencia en la superficie eritrocitaria de anticuerpos dirigidos contra los constituyentes antigénicos de los hematíes. Se conoce poco sobre los mecanismos de producción de estos autoanticuerpos. Probablemente, en el organismo siempre hay clonas de linfocitos B capaces de producir autoanticuerpos, pero su actividad está frenada por la acción reguladora de los linfocitos T. Cuando se pierde este mecanismo autorregulador se producen autoanticuerpos en cantidades suficientes para desencadenar la destrucción de los hematíes. Algunas enfermedades (infecciones víricas, neoplasias, enfermedades sistémicas) estimulan la producción de autoanticuerpos antieritrocitarios y originan

las AHAI secundarias. En otros casos no se halla una enfermedad subyacente y se denominan AHAI idiopáticas. El

mayor conocimiento de estas anemias y la mayor precisión en los diagnósticos han motivado que el número de AHAI idiopáticas sea cada vez menor.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Etiología. Se caracteriza porque los autoanticuerpos actúan a la temperatura del organismo (37 °C), son de clase IgG y la hemólisis es predominantemente extravascular (fig. 1). Es el tipo de AHAI más frecuente. Puede ser idiopática o secundaria. La frecuencia de una y otra varía mucho según las series publicadas. Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia son el lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades autoinmunes, la leucemia linfática crónica, linfomas y, excepcionalmente, el quiste de ovario entre otras menos comunes. Se presentan a cualquier edad (aunque son más frecuentes en los adultos) y predominan en el sexo femenino,

sin que exista relación con el número de embarazos o de hijos.

Cuadro clínico. Es muy variado. El paciente se halla asintomático en algunas ocasiones. En otras, el comienzo puede ser insidioso, dado que la anemia se instaura lentamente. A veces se observa un ligero tinte ictérico. En los casos más graves la hemólisis es intensa, la anemia se instaura con rapidez y el enfermo presenta palidez de piel y mucosas, disnea, ansiedad e ictericia. Puede palparse esplenomegalia.

Diagnóstico. Se comprueban los signos generales de toda hemólisis. El examen morfológico de los hematíes revela anisocitosis, poiquilocitosis, policromasia y esferocitos. La haptoglobina está muy disminuida o es indetectable y en los hematíes del paciente se detecta una prueba de Coombs directa positiva con el suero antiglobulina humana poliespecífico. Si se emplean sueros antiglobulina humana monoespecíficos, los

resultados son casi siempre positivos con el suero anti-IgG y, a veces, con el antisuero frente a la fracción C3 del complemento. Utilizando técnicas especiales (calor, disolventes orgánicos) es posible la separación (*elución*) del anticuerpo de los determinantes antigénicos del hematíe. En el suero del paciente se detecta también mediante la prueba de la antiglobulina indirecta un anticuerpo que, por regla general, reacciona con todos los hematíes del panel eritrocitario. Es importante realizar la elución del anticuerpo y determinar su especificidad tanto en el eluido como en el suero, ya que ello permite la diferenciación entre un aloanticuerpo y un autoanticuerpo. Cuando la prueba de la antiglobulina directa e indirecta y el estudio del eluido y del suero dan resultados negativos se pueden utilizar técnicas más sensibles, como la de la antiglobulina ligada a una enzima o a una sustancia

radiactiva, que detectan cantidades muy pequeñas de inmunoglobulinas fijadas al hematíe. También es útil conocer

si la inmunoglobulina es de clase IgA o IgM, aun cuando estos tipos de AHAI son muy poco frecuentes. Algunos casos de AHAI se acompañan de trombocitopenia, que puede ser de origen inmune, en cuyo caso constituye el síndrome de Evans.

Pronóstico y tratamiento. El pronóstico de las AHAI por anticuerpos calientes secundarias se relaciona con la respuesta al tratamiento de la enfermedad de base. En las formas idiopáticas el pronóstico es muy variado. Aunque los pacientes tengan una buena respuesta al tratamiento se deben controlar de forma periódica, ya que es una enfermedad que evoluciona en brotes. El tratamiento habitual en los pacientes con signos clínicos de hemólisis consiste en prednisona por vía oral, en dosis de 1–2 mg/kg/día. Suelen observarse mejorías notables en la primera semana. La falta de respuesta a la tercera semana sugiere que el tratamiento es ineficaz. Cuando se alcanzan cifras normales de hemoglobina se disminuye paulatinamente la prednisona hasta hallar la dosis de mantenimiento, efectuando controles periódicos de hematocrito y reticulocitos. La prueba de la antiglobulina directa e indirecta se efectúa como control a los 15 días del primer examen, repitiéndose después de manera periódica. Si se considera que ha habido una mala respuesta a los glucocorticoides o la dosis de mantenimiento de prednisona es superior a 15–20 mg/día deben plantearse otros tratamientos. La esplenectomía está indicada si los estudios con Cr demuestran que hay un índice elevado de captación esplénica. Se ha de tener en cuenta que en los pacientes en los que la sensibilización eritrocitaria es más importante por el componente C3b del complemento que por la misma IgG, el secuestro es más intenso en el hígado que en el bazo. También se pueden emplear fármacos inmunodepresores, como la azatioprina (2,5 mg/kg/día) o la ciclofosfamida (50–150 mg/día). Los resultados son muy variables. Incluso se han intentado otras terapéuticas, como plasmaféresis, administración de plaquetas cargadas con vinblastina o inmunoadsorción de la IgG del plasma, pero los resultados son mucho más dudosos. En lo posible se deben evitar las transfusiones, aunque una incompatibilidad serológica no puede retrasar una transfusión si está clínicamente bien indicada. El mayor peligro de las transfusiones consiste en que el paciente esté sensibilizado a otros aloanticuerpos. Algunos autores también recomiendan efectuar transfusiones fraccionadas a los pacientes para evitar la sobrecarga de volumen.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

Los anticuerpos fríos o crioaglutininas son los que reaccionan mejor con su antígeno correspondiente a bajas temperaturas. Se hallan normalmente en el suero pero carecen de significación clínica. Cuando su amplitud térmica aumenta pueden causar hemólisis. Este incremento se acompaña de un título muy elevado del anticuerpo en el suero. Suelen ser de clase IgM, aunque se han descrito algunos de clase IgA y, muy rara vez, IgG. La especificidad del autoanticuerpo suele ir dirigida contra los antígenos del sistema Ii.

Etiología. No se conoce bien el origen de los autoanticuerpos fríos. Su aumento en el título y en la amplitud térmica puede estar relacionado con una respuesta inmunológica policlonal a los virus. Su actividad depende de su capacidad para fijar la fracción C3 del complemento sobre la superficie eritrocitaria, lo que originará una hemólisis intravascular. La acción de un inactivador del C3 limita la hemólisis intravascular, pero los

hematíes que llevan en su membrana fragmentos del complemento se eliminan de la circulación, principalmente por los macrófagos del hígado. La AHAI por anticuerpos fríos se asocia a menudo a infecciones por *Myco-plasma*

pneumoniae, a la mononucleosis infecciosa y a otras infecciones víricas. Algunas veces se asocia a una leucemia

linfática crónica u otras neoplasias linfoides. Las formas idio-páticas ocurren con mayor frecuencia en personas de edad avanzada sin que exista predominio de sexo.

Cuadro clínico. Con frecuencia las únicas manifestaciones son las de una anemia crónica. Así ocurre en los casos idio-páticos o asociados a procesos linfoproliferativos. Pueden presentarse signos de acrocianosis dolorosa en las orejas, la punta de la nariz y los dedos, que deben diferenciarse de las crisis de Raynaud. No suele haber gangrena. Los casos se-cundarios a infecciones, sobre todo víricas, pueden cursar en forma de hemólisis aguda, que sobreviene a los 5-10 días de finalizar la infección y suele curar espontáneamente.

Datos de laboratorio. Se comprueban los datos propios de toda anemia hemolítica (reticulocitosis, hiperbilirrubinemia, entre otros). En la extensión de sangre periférica suelen ob-servarse esferocitos. La prueba de la antiglobulina directa puede ser positiva con el suero antiglobulina poliespecífico, negativa con el suero antiglobulina monoespecífico anti-IgG y positiva con el suero monoespecífico anti-C3-C4. La carac-terística

de este tipo de anemia hemolítica es el aumento en el suero del título de los anticuerpos que actúan a bajas tem-peraturas y tienen capacidad aglutinante a temperaturas su-periores a 30 °C. La mayoría de los autoanticuerpos tienen una especificidad anti-Ii. La especificidad anti-I ocurre en los casos secundarios a una neumonía por *Mycoplasma* y la anti-i se observa en los cuadros posteriores a la mononucleosis infecciosa. Con menor frecuencia los anticuerpos fríos tie-nen tras características, como sucede con los anti-Pr, que aglutinan *in vitro* tanto a los hematíes I como a los i, pero pierden su actividad al ser tratados con enzimas proteolíticas.

Pronóstico. La evolución de la enfermedad por aglutininas rías depende de si es idiopática o secundaria. Los casos de emólisis aguda (secundaria), aunque graves, son autolimi-tados la mayor parte de las veces curan espontáneamente.

Los casos de hemólisis crónica (idiopática) cursan con remi-siones exacerbaciones en general benignas.

Tratamiento. En lo posible se deben evitar las transfusiones, ue en algunos casos pueden agravar el proceso hemolítico. e debe mantener al paciente en un ambiente cálido, evitando xposiciones bruscas al frío. Los glucocorticoides no stán indicados, aun cuando algunos pacientes pueden responder esta terapéutica. La esplenectomía carece de efecti-vidad. n algunos casos rebeldes y persistentes pueden ser tiles el clorambucilo o la ciclofosfamida.

Hemoglobinuria paroxística a frigore

Es la más infrecuente de las AHAI. Se asocia a la sífilis terciaria a algunas infecciones víricas, como la mononucleo-sis infecciosa, la parotiditis, la infección por citomegalovirus el sarampión.

cuadro clínico. Se presenta sobre todo en varones jóvenes con el antecedente de una infección vírica; después de una exposición al frío, se inicia de forma brusca un cuadro de es-calofríos, fiebre, dolor lumbar, cefalea y malestar general. Se acompaña de la emisión de orinas oscuras (hemoglobinu-ria).

TABLA 3. Fármacos descritos como causantes de anemia

Datos de laboratorio. En el suero de los pacientes se detecta la denominada hemolisina bifásica o de Donath Landsteiner. Consiste en un autoanticuerpo que se fija a los hematíes cuando se incuba el suero con ellos a 4 °C y los hemoliza a 37 °C. Es imprescindible que el suero sea fresco o se aporte complemento a la reacción. Este autoanticuerpo tiene especificidad de grupo sanguíneo anti-P y es de clase IgG. La prueba de la antiglobulina directa puede ser débilmente positiva con los sueros poliespecíficos y los monoespecíficos anti-IgG y anti-C3-C4.

Pronóstico. Depende de la enfermedad causal. Los casos secundarios a infecciones víricas remiten espontáneamente. Los causados por la sífilis y los casos idiopáticos cursan con crisis de hemólisis. Entre las crisis los pacientes se hallan asintomáticos.

Tratamiento. Las formas idiopáticas no tienen tratamiento. Las secundarias mejoran tratando la enfermedad causal. En las crisis de hemólisis aguda es necesaria la protección frente al frío. Los glucocorticoides pueden limitar la hemólisis. Las transfusiones a veces están indicadas como tratamiento de soporte, dependiendo de la intensidad de la anemia.

Anemias hemolíticas inmunes inducidas por fármacos

Se producen cuando un medicamento desencadena la aparición de anticuerpos dirigidos contra determinantes anti-génicos de los hematíes.

Formación de inmunocomplejos fármaco-antifármaco. Los fármacos que actúan por este mecanismo (tabla 3) se combinan débilmente con las proteínas de la membrana eritrocitaria. El inmunocomplejo fármaco-antifármaco se fija sobre los hematíes. Estos, a su vez, fijan el factor C3b, con lo que se activa la cascada del complemento. El cuadro clínico consiste en una anemia hemolítica intravascular grave que provoca insuficiencia renal aguda. La anamnesis revela la toma previa del fármaco en cuestión, que actúa como dosis sensibilizante, y basta una pequeña dosis de recuerdo para que ocurra bruscamente la hemólisis. La prueba de la anti-globulina directa es débilmente positiva. Si se efectúa una prueba de la antiglobulina indirecta con suero del paciente,

hematíes de grupo O normales y una solución del fármaco, la presencia de anticuerpos específicos en el suero del paciente produce una aglutinación o lisis de los hematíes, que no sucede en ausencia del fármaco. La recuperación suele ser buena si se suspende la administración del fármaco responsable.

Adsorción firme del fármaco sobre la superficie eritrocitaria.

El fármaco se fija sobre la membrana eritrocitaria y la acción ulterior del anticuerpo sobre el fármaco fijado hace

que estos hematíes *sensibilizados* sean destruidos por los macrófagos del bazo. La hemólisis es, por tanto, extravascular. El fármaco implicado con mayor frecuencia (tabla 3) es la penicilina a altas dosis, administrada durante al menos una semana. La hemólisis cesa al suspender el tratamiento con dicho fármaco. La prueba de la antiglobulina directa es positiva y de clase IgG. Al enfrentar hematíes de individuos sanos sensibilizados con el fármaco y suero del paciente se obtiene un resultado positivo. Los anticuerpos hallados en el suero tienen un título muy alto y son de clase IgG. Según algunos autores, el 90% de los enfermos hospitalizados presentan anticuerpos contra hematíes sensibilizados por la penicilina, a títulos bajos y de clase IgM, pero sólo tienen importancia clínica cuando presentan las características antes citadas.

Formación de autoanticuerpos. El fármaco que con mayor frecuencia produce anemia por este mecanismo es, con gran diferencia, la alfametildopa (tabla 3). Alrededor del 10-20% de los pacientes que reciben dicho fármaco presentan una prueba de la antiglobulina directa positiva, pero sólo el 0,5-1% desarrollan una anemia hemolítica. El cuadro clínico, así como el diagnóstico serológico, es idéntico al de las AHAI de tipo

caliente. Por ello, el diagnóstico se basa en la anamnesis del paciente y en observar la evolución de la anemia después de suspender el medicamento. En ocasiones, la positividad de la prueba de la antiglobulina directa persiste hasta 2 años después de la retirada del fármaco. Una hipótesis unificadora del mecanismo de las anemias hemolíticas inducidas por fármacos sugiere que, si éstos pro-vocan la formación de anticuerpos, es porque primero se han fijado sobre el hematíe. Incluso si la fijación es débil, es capaz de alterar las proteínas de la membrana eritrocitaria. El anticuerpo resultante puede estar dirigido contra el com-plejo fármaco-hematíe, contra los antígenos de membrana

(autoanticuerpos) o contra ambos.

Anomalías adquiridas de la membrana

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un tras-torno hemolítico adquirido de la célula madre de la hemato-poyesis, que origina una clona de células que son susceptibles a una lesión de la membrana mediada por el complemento. Ocurre con mayor frecuencia en adultos jóvenes. Las alteraciones de la HPN se deben a un aumento de la sensibilidad de hematíes, granulocitos y plaquetas a la acción lítica de la fracción C3 del complemento. Se han observado deficiencias de diversas proteínas de membrana como los dé-ficit de acetilcolinesterasa y de distintos inhibidores del com-plemento como el *decay accelerating factor* o DAF (CD55), el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59), el factor de restricción homólogo (inhibidor de C8) o del antígeno CD14. La base común de estas deficiencias radica en un déficit del anclaje de estas proteínas a la membrana a través de grupos glucosilfosfatidilinositol (GPI) por una mutación en el gen GPI-A que codifica su síntesis. La HPN es el resultado del déficit de grupos GPI que no permite que la membrana celular contenga 1671 inhibidores de las fracciones activadas del complemento (el déficit más importante es el de CD59).

Cuadro clínico. Se presenta en ambos sexos, entre los 30 y los 40 años. El comienzo puede ser muy variado. Los pacien-tes presentan anemia de intensidad variable, plaquetopenia moderada y granulocitopenia. La hemoglobinuria, que da nombre a la enfermedad, falta en algunos casos o sólo apare-ce muy esporádicamente, aunque alrededor del 25% de pa-cientes presentan hemoglobinuria desde el inicio de la enfer-medad. En los episodios de hemólisis brusca, el enfermo puede presentar dolor lumbar o abdominal difuso probable-mente debido a la isquemia producida por trombos en los pequeños vasos. Con relativa frecuencia ocurre trombosis en los territorios hepatoesplénico o portal (síndrome de Budd-Chiari) o en las venas cerebrales. La mayor frecuencia de

trombosis que acompaña a esta enfermedad quizá se deba a una modificación funcional de las plaquetas inducida por el complemento. En algunos pacientes predomina la tromboci-topenia, lo que puede ocasionar una púrpura petequiral.

Datos de laboratorio. La anemia tiene intensidad variable y puede acompañarse de trombocitopenia y granulocitopenia. También es posible hallar microcitosis e hipocromía, que re-flejan la existencia de una ferropenia. La cifra de reticulocitos suele estar ligeramente elevada. La fosfatasa alcalina gra-nulocitaria es baja, excepto en los casos asociados a anemia aplásica. La haptoglobina se halla descendida. La presencia de hemosiderinuria es constante y puede ocasionar un esta-do de ferropenia. El examen de médula ósea revela hiperpla-sia de la serie eritropoyética, excepto cuando se asocia a una anemia aplásica. La prueba diagnóstica de esta enfermedad es la *prueba de Ham*, que se realiza poniendo en contacto hematíes del paciente con el suero propio y con otro suero compatible, en un medio acidificado. Si la prueba es positiva se produce una hemólisis de los hematíes, siempre que exis-ta una proporción de hematíes HPN-II (de 3 a 5 veces más sensibles a la acción del complemento) o HPN-III (15 a 30 ve-ces más sensibles). La sensibilidad de los hematíes HPN-I al complemento es normal. La *prueba de la sacarosa* consiste en facilitar la fijación del complemento (disminuyendo la fuerza iónica del medio) mediante la adición de la sacarosa. Esta última

prueba es muy sensible pero poco específica. Sin embargo, la de Ham no es suficientemente sensible para detectar a todos los pacientes con HPN. El empleo de AcMo permite detectar una menor intensidad de tinción para CD55 y CD59 en hematíes, y de CD14 y los anteriores AcMo en los leucocitos. Por último, cabe citar que en la HPN se observa un descenso de la actividad de la acetilcolinesterasa eritrocitaria.

Pronóstico. Es muy variable. En algunos casos la enfermedad mejora progresivamente. Sin embargo, la mayoría de los enfermos presentan períodos de remisión con exacerbación de las crisis hemolíticas inducidas por infecciones, transfusiones e inmunizaciones. Una de las complicaciones más graves la constituyen las trombosis venosas. La supervivencia, en general, es superior a los 20 años.

Tratamiento. En algunos pacientes pueden ser útiles las transfusiones. A pesar de la ferropenia, la administración de hierro puede resultar peligrosa, dado que aumenta la hemólisis y la hemoglobinuria. Se han empleado también glucocorticoides (20–60 mg en días alternos), con resultados variables. La administración de andrógenos puede ser moderadamente eficaz. El empleo de heparina y cumarínicos no parece ser útil. En algunos casos se ha ensayado con éxito el trasplante de médula ósea alogénico.

Anemias hemolíticas de origen hepático y síndrome de Zieve

En algunos pacientes con estadios avanzados de lesión hepatocelular de origen alcohólico se puede observar una hemólisis de rápida instauración, con abundantes acantocitos. Cuando existe una lesión grave del parénquima hepático se halla en el suero una lipoproteína de baja densidad anormal que provoca una rotura del equilibrio entre el contenido del colesterol y fosfolípidos de la membrana eritrocitaria, lo que causa una pérdida de su capacidad de deformación. Estos hematíes rígidos se destruyen prematuramente en un bazo congestionado e hipertrófico. Los hematíes transfundidos adquieren con rapidez la misma alteración. El diagnóstico se basa en los antecedentes de hepatopatía y en la existencia de una anemia hemolítica con presencia de acantocitos. El pronóstico suele ser desfavorable debido al grado avanzado de la hepatopatía.

El *síndrome de Zieve*, probablemente debido a un fenómeno similar al anterior, consiste en crisis hemolíticas agudas, hiperlipemia y aumento de los triglicéridos tras una ingesta abundante de alcohol. Este cuadro se puede evitar suprimiendo las posteriores ingestas de alcohol.

Otras causas de anemia hemolítica adquirida

Anemias hemolíticas de causa mecánica

Los hematíes pueden fragmentarse y lisarse debido a traumatismos externos. Se describen tres mecanismos: a) lesiones por depósitos de fibrina y estrechamiento de los pequeños vasos; b) circulación de los hematíes sometidos a impactos externos, y c) traumatismos de origen cardíaco.

Anemia hemolítica microangiopática

Los hematíes se fragmentan cuando se ven obligados a circular a través de pequeños vasos cuyo endotelio está alterado y/o se hallan ocluidos por depósitos de fibrina. Los depósitos vasculares de fibrina pueden ser debidos a:

Anomalías propias de los vasos. Son secundarias a procesos como hemangiomas cavernosos, rechazo del trasplante renal, hipertensión maligna, eclampsia o neoplasias diseminadas. El grado de hemólisis es muy variable y el tratamiento debe dirigirse contra la enfermedad de base.

Coagulación intravascular diseminada. En este proceso puede haber cierto grado de hemólisis debida a la fragmentación de los hematíes en los pequeños vasos. *Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)* y *síndrome urémico-hemolítico (SUH)*. Son dos síndromes muy parecidos entre sí, aunque con algunas

características diferenciales . Cursan con trombocitopenia intensa y anemia hemolítica con presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos). La PTT suele afectar a mujeres jóvenes y cursa con afección neurológica en el 90% de los casos. El SUH puede aparecer tanto en los niños como en los adultos, cursa con fracaso renal agudo y no suele producir trastornos neurológicos. La etiología de ambos procesos es incierta. El tratamiento de ambos procesos debe instaurarse lo antes posible para que sea eficaz. En el caso de la PTT las plasmaféresis repetidas han demostrado ser el tratamiento más idóneo.

Hemólisis del ejercicio

Algunos individuos jóvenes presentan hemoglobinemia y hemoglobinuria después de algún ejercicio físico intenso, situación en la que intervienen varios factores (aumento del volumen sanguíneo circulante, incremento de la temperatura corporal y compresión de los hematíes por las masas musculares en constante ejercicio). Se ha sugerido la liberación de un factor esplénico que aumentaría la susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis. Es característico que aparezca después de una marcha prolongada (hemólisis de la marcha). El proceso es autolimitado. No se han observado alteraciones morfológicas de los hematíes.

Hemólisis de origen cardíaco

Los pacientes con valvulopatías, en particular aórticas, pueden presentar hemólisis debida a la elevada presión y a

1672 las turbulencias del flujo sanguíneo. Ello es más frecuente todavía en los pacientes con prótesis valvulares (especialmente aórticas), sobre todo si son artificiales. En estos enfermos es característica la intensa fragmentación de los hematíes (esquistocitos). En algunos pacientes se ha encontrado una prueba de la antiglobulina directa positiva de origen desconocido. La hemólisis crónica puede provocar hemosiderinuria y anemia ferropénica. El tratamiento consiste en corregir la anemia ferropénica y limitar los esfuerzos físicos.

Anemias hemolíticas por tóxicos directos

Infecciones. Algunos microorganismos que parasitan directamente los hematíes pueden ser causa de hemólisis. El más frecuente es *Plasmodium* sp. La hemólisis también puede ser producida por *Babesia* sp. Ambos parásitos se localizan en el interior de los hematíes. *Bartonella bacilliformis* es una bacteria que crece mejor en la superficie de los hematíes, lo que determina su hemólisis. Otros agentes infecciosos actúan a través de sus toxinas, como *Clostridium* sp, neumococo, esta-filococo y *Escherichia coli*.

Agentes físicos y químicos. Numerosas sustancias químicas pueden producir hemólisis de intensidad variable. El *arsénico* y el *cobre* probablemente actúan fijando grupos sulfhidrílicos a la membrana del hematíe. La hemólisis inducida por cobre se observa en los pacientes sometidos a diálisis y explicaría las crisis hemolíticas de los pacientes con enfermedad de Wilson. La intoxicación por *plomo* o *saturnismo* puede provocar una lesión directa sobre los hematíes. El exceso de *cloro* puede producir cloraminas, que son potentes oxidantes que inducen una hemólisis secundaria por formación de metahemoglobina, con presencia de cuerpos de Heinz. El mismo cuadro se observa en caso de ingesta excesiva de agentes oxidantes, como las fenilhidrazinas. El *calor* desnaturaliza las proteínas de la membrana eritrocitaria. En los casos de quemaduras extensas se observa hemólisis acompañada

de esferocitosis intensa, hemoglobinemia y hemoglobinuria.

Venenos de serpientes o arañas. Los venenos de serpientes y de algunas especies de arañas producen una toxinalipolítica muy potente capaz de provocar hemólisis intravascular.