

ACTUALIZACION HEMATOLOGICA

I.—ALTERACIONES ERITROCITICAS

Dr. CLAUDIO CARIZARES

Universidad Nacional Autónoma de México.

El propósito de estas exposiciones es poder ofrecer al médico en general un esquema simple y actualizado de los conceptos hematológicos necesarios para su práctica diaria. Pendremos énfasis en las consideraciones de aspecto fisiopatológico ya que sólo así podremos entender la sintomatología, métodos diagnósticos y bases terapéuticas de este tipo de alteraciones. Los conceptos expuestos a continuación estarán divididos en tres capítulos generales: alteraciones eritrocíticas, alteraciones leucocitarias y alteraciones de la homeostasia. Los conceptos vertidos no son consideraciones puramente teóricas sacadas de unos cuantos libros sino que están complementados con observaciones personales y resultados de investigaciones efectuadas sobre los temas señalados anteriormente.

El número de eritrocitos pueden sufrir dos alteraciones de importancia clínica, que son: disminución, que produce una baja en la hematosísis co-

nocida como anemia y, aumento, con alteraciones de la viscosidad y producción de pléthora sanguínea, conocida como policitemia.

I. LAS ANEMIAS:

Las anemias pueden producirse por tres causas básicas. La primera es una falla en el mecanismo de producción celular y de la producción hemoglobínica, por falta de hierro. La segunda es debido a un incremento del mecanismo de la destrucción eritrocítica; por tanto puede dividirse a las anemias en dos grandes grupos; Anemias por disminución en la producción y anemias por aumento en la destrucción ¹.

I. ANEMIAS POR DISMINUCION EN LA PRODUCCION:

Hemos dicho que la producción celular eritrocítica puede sufrir dos alteraciones: deficiencia en la forma-

ción celular y deficiencia de la hemoglobina por falta de hierro. En todos estos casos los reticulocitos están disminuidos o en raras ocasiones, en número normal; pero nunca están aumentados.

A.—Deficiencia en la formación celular:

Los eritrocitos se producen normalmente en la médula ósea a partir de la célula madre reticulo endotelial o hemocistioblasto. Esta transformación se realiza por procesos de diferenciación y maduración celular. Una vez formados los eritrocitos pasan a la circulación periférica. En estos procesos de diferenciación, maduración y liberación celular intervienen varios factores de tipo hormonal y vitamínico.

Las hormonas que intervienen en algunos de estos mecanismos a nivel de la médula ósea, están insuficientemente estudiadas pero se afirma que son de origen renal y esplénico. El riñón produce lo eritropoyetina ¹⁷ que tiene la función primordial de iniciar el proceso de la diferenciación celular de acuerdo con las necesidades orgánicas; el bazo, muy probablemente, produce una substancia que regula la liberación modular, o sea la cantidad de células formadas y maduras que pasan al torrente circulatorio. El factor vitamínico conocido como la vitamina B12 y ácido fólico regulan la maduración celular. Cada uno de estos factores de diferenciación, maduración y liberación pueden alterarse produciéndose en consecuencia, varias formas clínicas de anemias por disminución en la producción. Las

más importantes de éstas son las siguientes:

a) **Alteración de la diferenciación celular:** Se presenta cuando las células madres de la médula ósea son dañadas por un agente tóxico o alérgico. Igualmente aparecen cuando la estimulación de la eritropoyetina es insuficiente. Constituyen las denominadas anemias AREGENERATIVAS O HIPOPLÁSICAS, que son esencialmente de tipo normocrómico normocítico, asociadas a pobreza celular y reticulocitopenia.

Las Hipoplasias Modulares pueden deberse a los siguientes causas: Nutricionales con inmatopoyesis ectópica: síndrome de von Jakson ^{18,19}. Idiopáticos: Tipo constitucional (anemias de Blackfan, anemias tipo Fanconi).

Químicos: Arsonobenzoles.

Medicamentosas: Clorantenalol, aminclipinas (analgésicos), hipoglicemiantes orales, anticonvulsivantes (mesantofolina).

Toxi-infeciosas: Infecciones urinarias (pielonefritis), infecciones amigdalinas.

Físicos: radiaciones ionizantes.

Substitución medular: Leucemias, histiocitosis, mielofibrosis, osteopetrosis.

b) **Alteraciones de la liberación modular:** Se observan en el hiperesplenismo tipo hormonal ¹¹ (Dameshek). Los ócules se acumulan en la médula y no pasan a la circulación general. Constituyen las ANEMIAS POR BLOQUEO MEDULAR y son de tipo innormocítico, normocrómico y os-

ciadas a riqueza medular con reticulocitopenia.

En nuestra experiencia este tipo de anemia es muy rara.

c) Alteración de la maduración celular: De este proceso se encarga el factor Antianémico y su deficiencia produce los anemias MACROCITICAS llamadas también hipercrómicas Son, por tanto, anemias que presentan hipercromia y se asocian a una medula megaloblastica y reticulocitopenia.

El factor Antianémico está formado por dos elementos: el primero, que es de tipo vitamínico, es ingerido con los alimentos y se llama factor extrínseco y está constituido por la vitamina B12 y el ácido fólico. El segundo es de tipo intrínseco y se elabora en el estómago y se llama factor intrínseco (F. I.).

Los mecanismos por los cuales el Factor Antianémico puede estar alterado son las siguientes:

Falta de ingesta: La vitamina B12 y el ácido fólico se los ingiere principalmente junto con los carnes. Es por esto que se puede presentar deficiencia de estas substancias en las personas con muy deficiente ingestión de alimentos proteicos de origen animal, como sucede en los individuos vegetarianos estrictos.

Falta de absorción: El factor extrínseco que viene con los alimentos pasa al estómago. Allí la vitamina B12 va a ser modificada por la acción del factor intrínseco estomacal para que pueda ser absorbido por la muco-

sa intestinal. El factor intrínseco (F. I.) está constituido por la mucoproteína formada quizás directamente por la mucosa gástrica o quizás como producto colateral del proceso de la activación de las enzimas proteolíticas del estómago (proceso del cambio de pepsinógeno a pepsina)¹⁴. Este F. I. favorece la correcta absorción de la vitamina B12 ya que en el estómago se forma el complejo F. I. B12. Este complejo desciende al intestino delgado distal (ileon) para ser absorbido. En la célula de la mucosa intestinal se desprende la vitamina B12 del F. I. penetra en la célula de la mucosa y pasa luego al sistema porta. Una pequeña porción puede quedar adherida a la célula de la mucosa, constituyendo una especie de almacenamiento temporal, para luego ser liberada gradualmente. Así es como pueden permanecer pequeñas cantidades de vitamina B12 adheridas por mucho tiempo a la pared intestinal. En los casos de personas con aquella gástrica el factor intrínseco no se produce como sucede en la llamada anemia perniciosa de Addison-Biermer. En estos casos quizás si se produce el F. I. pero es destruido por anticuerpo anti-factor intrínseco. En estos casos se encuentran niveles séricos bajos de vitamina B12 con niveles normales de ácido fólico, indicando que el ácido fólico no necesita del F. I. para su correcta absorción. La parasitosis por botriocéfalo puede bloquear la absorción de la vitamina B12 ya que este parásito compite con el organismo por esta vitamina. Este tipo de parasitosis es muy rara en nuestro medio.

La absorción del ácido fólico puede estar alterada por otro mecanismo, como sucede por ejemplo en el síndrome de "malabsorción" que se presenta en los padecimientos crónicos intestinales que evolucionan con diarrea (sírise, estomatitis, enfermedad celiaca, ileitis regional, colitis histiocitosis intestinal, infecciones intestinales crónicas como la tuberculosis) ²². También puede verse alterada la absorción del ácido fólico cuando se asocian ciertos factores como: embarazo, infancia, parasitosis, y clima tropical. En estos casos de absorción inadecuada del ácido fólico, se ven niveles séricos bajos de ácido fólico con niveles normales de vitamina B12²³.

Transporte y utilización: El ácido fólico pasa a la circulación porta y luego es almacenado en la celdilla hepática, de donde, de acuerdo con las necesidades, es liberado para ser utilizado por las células del organismo. Este almacenamiento hepático del ácido fólico puede alterarse en el caso de los padecimientos cirróticos crónicos. La utilización del ácido fólico puede también alterarse en el caso de disendocrinias, como en el hipotiroidismo marcado y con edema; en el caso de bloqueo por drogas como en los individuos que toman medicamentos de tipo antimetabolítico (aminopterina), anticonvulsivantes, barbitúricos en exceso²⁴; también puede alterarse la utilización del ácido fólico en el caso de las anemias hemolíticas importantes como en la sicleria.

En estos casos de mal almacenamiento y utilización del ácido fólico

también se observa niveles séricos bajos de ácido fólico y niveles normales de vitamina B12.

La vitamina B12 sigue un proceso algo más complicado, aunque mejor conocido, para su transporte y utilización. La vitamina B12 una vez en la sangre se une a la proteína para poder ser transportada en el torrente circulatorio. Es posible que los tejidos no puedan tomar la vitamina B12 a no ser que se encuentre combinada con estas proteínas transportadoras, (IP). Estas proteínas transportadoras pueden ser lo que algunos autores llaman "F. I. circulante". El complejo B12 circula y es fijado por los tejidos. El exceso que no lo toman los tejidos es luego almacenado por el hígado²⁵. No se han descrito aún casos en que se presenten anemias de este tipo por alteración en el transporte y utilización de la vitamina B12.

B.—Deficiencia en la elaboración hemoglobínica por falta de hierro:

En los eritrocitos se metaboliza la molécula hemoglobínica, y, en esta función pueden participar los reticulocitos. La hemoglobina formada es luego transportada por los eritrocitos para cumplir con la función de la hematosis orgánica. Cuando existe un insuficiente aporte de hierro a los eritrocitos se produce la ANEMIA HIPOPOROMÍCA esencialmente microcítica y con reticulocitopenia; como su nombre lo indica esta anemia es tipo hipocrómico.

La falta de aporte de hierro puede deberse a cualquiera de las siguientes causas:

Falta de ingesta: El hierro se ingiere con los productos alimenticios; casi todos los alimentos contienen hierro. Aún más, la alimentación ordinaria se puede enriquecer de hierro cuando se usa utensilios metálicos para la preparación de la comida.¹² La ingesta de hierro es de 10 a 30 mg/día. Hay que señalar, sin embargo, que solamente un 10% de hierro utilizado por el organismo proviene de fuentes exógenas, el otro 90% deriva del proceso de destrucción del eritrocito, es decir el catabolismo hemoglobínico. Es por esto que para que exista anemia se necesiten cuadros graves de desnutrición.

Reutilización del hierro: Del hierro que se desprende del catabolismo hemoglobínico, una parte es almacenada temporalmente por la célula del retículo-endotelio al ser captada por la apoferritina citoplasmática, la cual a su vez forma la ferritina.

Otra parte pasa a la circulación y es captada por una proteína llamada la transferrina; esta captación se hace directamente o pasando primero por la fase haptoglobina-hemoglobina. El hierro de la transferrina seguirá un proceso especial hasta incorporarse a la nueva molécula hemoglobínica. De este proceso ya hablaremos más adelante.

Examinemos lo que pasa con el hierro que se almacena en el retículo endotelio. El hierro se deposita en forma de ferritina en el citoplasma de

las células retículo endoteliales; alrededor de estas células se agrupan los eritroblastos formando los llamados "nódulos eritroblásticos"; la ferritina pasa de citoplasma a citoplasma fenómeno conocido con el nombre de "retrofagosis".¹² La reutilización del hierro puede estar bloqueada en los casos de infecciones sistémicas o de enfermedades neoplásicas.^{12,13}

Absorción del hierro exógeno: Hemos dicho que el hierro viene con los alimentos, pasa al estómago donde sufre un cambio de hierro férrico a ferroso, el cual es absorbible. El cambio de férrico a ferroso lo realiza principalmente la acidez gástrica y la presencia de la vitamina C. En casos de hipocloridria importante se presentarán anemias ferropénicas llamadas hipocromáticas esenciales. Esto se ve solamente en mujeres jóvenes. Este tipo de hipocloridrias responden a la histamina.

El hierro modificado por los factores estomacales pasa al intestino para ser absorbido principalmente a nivel del duodeno. Solamente un 5 a 10% del hierro alimenticio es absorbido por la mucosa intestinal, ya que presenta de 0.6 a 1.8 mg/día.

El proceso de la absorción del hierro por la mucosa gástrica es un proceso dinámico que se lleva a cabo mediante el sistema apoferritina-ferritina de la célula de la mucosa intestinal. El hierro ferroso entra a la célula por el polo que da hacia la luz intestinal; intracelularmente se convierte en férrico para poder combinarse con la proteína celular llamada apoferritina; forma la ferritina, la cual se aproxima

al otro polo celular que da hacia los capítulos, se cambia a ferroso para poder pasar la membrana celular y llega así a la circulación.

La absorción a nivel intestinal es controlada por las necesidades orgánicas de hierro. Cuando el hierro orgánico es suficiente se bloquea la mucosa y no absorbe más hierro alimenticio, este bloqueo se realiza porque la ferritina citoplasmática de la célula intestinal se detiene en el citoplasma como "cuerpo ferritinico" no permitiéndose más absorción ferrosa¹⁹.

Cuando los mecanismos de absorción faltan se presentan las alteraciones del "aparato ferritinico". Estas fallas pueden ser de dos tipos: falta de absorción (Anemias ferropribas) y exceso de absorción, (hemocromatosis).

Transporte del hierro: El hierro pasa a la circulación y se combina con otra proteína llamada transferina; así es transportado hasta los sitios de almacenamiento y utilización. Solamente una parte de esta transferina está saturada; la otra parte está libre y puede recibir más hierro cuando es necesario. La transferina férrica llega a los sitios de utilización, que son los eritrocitos y reticulocitos, es captado por la superficie de ellos en los sitios llamados receptores¹⁸. La transferina se queda fuera y solamente pasa el hierro que en el citoplasma se combina a la apoferritina, forma la ferritina y llega a las mitocondrias para proseguir el proceso de la metabolización hemoglobínica²⁰. Una parte de este hierro quizás no pa-

se a formar ferritina sino directamente a la mitocondria unido a alguna proteína o pose a unirse con proteínas no-hemoglobínicas receptoras de hierro las cuales quizás proporcionen hierro directamente al núcleo periférico para formar el Hem. sin pasar por la mitocondria. Sin embargo está probado que la mitocondria es la que posee los enzimas suficientes para la formación de la protoporfirina IX que es la que forma las porfirinas del Hem.²¹.

Es lógico suponer que cuando sigue a faltar la transferina se produciría anemia ferropribiva. Se ha descripto un caso de esta naturaleza, es decir ausencia de la transferina²².

Metabolización Hemoglobínica: Ya hemos dicho que en el citoplasma de los eritroblastos y reticulocitos se metaboliza la molécula hemoglobínica por medio de la síntesis del Hem y de la globina las cuales luego se unirán para la formación de la hemoglobina. Existen algunos factores poco estudiados aún que regularían esta síntesis; entre ellos están la vitamina B6, que se sabe interviene en la fibronación del hierro de la mitocondria²³. También se ven interferencias por inmediación, exceso de cobalto y plomo^{18,24}. Quizá una alteración semejante a estas de interferencia por alteración de metales en la sangre es lo que sucede en el hipertiroidismo. En estos cuadros de disendocrinias se presentan anemias ferropribas que se corrigen con la administración de cobalto²⁵.

Por lo antes expuesto podemos afirmar que existirán anemias ferropribi-

TABLA I

I.—FALLA EN LA FORMACION CELULAR**A.—Alteración de la diferenciación celular en módulo.****a) Hipoplasia medular:**

Químico: arseno-benzenes
Medicamentos: Cloranteficol, omeprazolos, hipoglicemiantes, anticonvulsivantes.
Físico: radiaciones ionizantes.

Toxicoinfecciosa: Infecciones urinarias, amigdaloides.

Nutricionales: Asociadas a hematopoyesis ectópica: Síndrome de von Jaksch.
Hipopóticos: Tipo constitucional (anemias de Blakiston, Fanconi).

b) Substituciones medulares:

Leucemias
Metástasis
Histiocitosis
Mielofibrosis
Osteopetrosis

B.—Alteración de la liberación celular de módulos:

Normocíticas, normocrómicas.
Bloqueo medular por acción del bazo.

C.—Alteraciones de la maduración celular medular:

Macrocíticas, hipercrómicas.
Deficiencia del factor antihemática por:

a) Falta de ingesta:

Vegetarianos estrictos.

b) Falta de absorción:

Aquíla (anemia perniciosa de Addison-Bernier).
Tránsito intestinal acelerado (diarreas crónicas importantes).
Cáncer gástrico extenso.

c) Falta de aminoacercamiento de ácido fólico:

Cirrosis alcoholo-nutricional.

- d) Bloqueo metabólico del ácido fólico:
Medicamentos del tipo antimetabólico (aminopterina),
Anticonvulsivantes,
Exceso de barbitúricos.
Hipertiroidismo marcado (mixedoma).

- e) Factores múltiples que afectan el ácido fólico:
Clínica tropical: asociada a: Embarazo, infancia, alimentación insuficiente, parasitosis múltiple.

II.—FALLA EN LA ELABORACION DE HEMOGLOBINA**Deficiencias de hierro con microcítosis e hipocrómia:****a) Falta de ingesta:**

Desnutrición marcada

b) Falta de absorción:

Hiposiderosis

Anemias C

- c) Exceso de absorción: curso sin anemia
Hemocromatosis

d) Bloqueo de la reutilización:

Infecciones sistémicas crónicas

Carcinomatosis importante

d) Deficiente transporte:

Atransferrinemia

f) Aumento del almacenamiento:

Hemosiderosis (exceso de inyección de hierro y transfusiones)

g) Alteraciones del metabolismo:

Sideroqueréstico hereditario

Sideroqueréstico adquirido (falta de piridoxina, intoxicaciones por metales, hipercolesterolemia)

h) Exceso de utilización:

Hemorragias percutáneas y crónicas

Embarazo

Parasitosis (tunicinomatosis)

vas por bloqueo de metabolización debido a falta de vitamina B6 y se podrán corregir con la administración de grandes cantidades adecuadas de esta sustancia.

En este tipo de anemias se varía la anemia hipocrómica con reticulocitopenia pero con niveles altos de hierro sérico. A este tipo de anemia se le denomina anemia siderocástica y podrá tener también caracteres de tipo congénito.

Utilización del hierro en el organismo: Esta utilización puede verse aumentada considerablemente en ciertos casos, como embarazo, pérdida anormal, pequeña y crónica de sangre (problemas sanguíneos gastrointestinales, urinarios, menstruales), lo mismo que en ciertas parasitosis como la anquilostasis.

Las anemias por deficiencia en la producción se resumen en la Tabla 1.

2. ANEMIAS POR AUMENTO EN LA DESTRUCCIÓN.

El segundo mecanismo básico para la producción de las anemias es el exceso en la destrucción eritrocítica. La destrucción eritrocítica en el ser humano se realiza esencialmente en el sistema reticulo-endoacial del bazo y del hígado¹⁹. El hierro, como ya lo vimos será reutilizado y los pigmentos biliares serán metabolizados hasta bilirrubina la cual será excretada por el hígado pasando al intestino y formándose el estercobilinógeno y la estercobilina²⁰. Los eritrocitos envejecen en un período determinado de tiempo llamado "ciclo vital" el

cual es de 80 a 120 días; cuando estas células son destruidas con anticipación, la médula ósea aumenta su producción eritroblástica y libera células jóvenes, principalmente reticulocitos. Estas anemias cursan, por tanto, con reacción eritroblástica medular, reticulocitemia y aumento de estercobilinógeno. Se podría pensar que en estos casos debería estar aumentada la bilirrubinemia indirecta, pero no es así, ya que si el hígado se encuentra en buenas condiciones podrá metabolizar aún el exceso de pigmentos biliares producido por el aumento de la hemólisis sin que se presente bilirrubinemia indirecta. Solamente cuando existe una insuficiencia hepática concomitante se verá aumento de los bilirrubinas indirectos en la sangre.

Las causas que producen este aumento de la destrucción eritrocítica son de dos tipos: Defecto en la estructura misma del glóbulo rojo (defecto intraglobular) y la existencia de un factor anormal en el plasma que sea nocivo para los eritrocitos (defecto extraglobular).

A) **Defectos intraglobulares:** Para que el glóbulo rojo tenga una constitución normal intervienen una serie de factores estructurales en la membrana, en el estroma, en sus constituyentes citoplasmáticos. Veamos cuáles pueden ser las alteraciones de estos estructuras:

a) **Alteraciones de la membrana:** Este sería el caso de microesferocitosis. Se supone que en este padecimiento familiar y hereditario existe un defecto de la membrana celular,

el cual permite que el eritrocito tenga una forma esférica diferente a la normal. Esta alteración da a estos glóbulos una gran fragilidad que se verifica en la prueba de fragilidad osmótica.

b) Alteraciones del estroma: Como probablemente sucede en la ovalocitosis. Este tipo de alteración da glóbulos óvalocíticos pero evoluciona sin anemia.

c) Alteraciones en la estructura protética de la hemoglobina: En este caso se presentan las hemoglobinopatías por hemoglobinas anormales. Se han descrito más de 40 hemoglobinas anormales, la mayoría de ellas no causan cuadros anémicos y han sido tan sólo hallazgos de estudio en poblaciones. Las hemoglobinas anormales que dan cuadros anémicos son: Hemoglobina S, que da la sickle cell; La hemoglobina F, (aumentada) asociada o no a aumento de la hemoglobina A2 que daría la talasemia B. Nosotros tenemos dentro la hemoglobina UNAM que evoluciona con cuadro de hemólisis.

d) Alteraciones enzimáticas: globulores: Este puede ser el caso en las siguientes alteraciones:

- Deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa.
- Deficiencia de glutatión.
- Deficiencia de glutatión reductasa.
- Deficiencia de gliceral mutasa.
- Deficiencia de piruvato quinasa.
- Deficiencia de acetil colinesterasa (hemoglobinuria paroxística nocturna).

Deficiencia de metahemoglobina reducasa (metahemoglobinemias).

Los tres primeros defectos producen las anemias que cuando son causadas por la administración de vitamina K, sulfatos, quininas, son llamadas medicamentosas; y, cuando son producidas por habas se llaman favismo.

B) Defectos Extracitoplasmáticos: Ciertos factores exteriores al glóbulo rojo y que están presentes en el plasma podrían modificar la forma eritrocítica por alteraciones de la membrana, permitiendo que estos glóbulos rojos modificados sean fácilmente destruidos por el retículo endotelial¹¹. Las causas que pueden dar este tipo de alteración son las siguientes:

a) Hipersplenismo: Entre los factores que corresponden al bazo se citan la acción fagocitante sobre los elementos celulares de la sangre^{12,13}, la misma que la posible producción de autoanticuerpos¹⁴. El bazo podría adquirir en un determinado momento funciones anormales de fagocitosis o producción de anticuerpos que se presentan conjuntamente con esplenomegalia, dando un aumento en la destrucción de los glóbulos rojos. Ya hemos visto las alteraciones por la posible función hormonal del bazo¹⁴ cuyas alteraciones dan otro tipo de anemias (anemias por bloques en la producción).

b) Anticuerpos antieritrocíticos: Esto se debería a la presencia de anticuerpos antieritrocíticos en el plasma circulante. Estos anticuerpos pueden

ser de dos tipos: Isoanticuerpos y autoanticuerpos.

Los isoanticuerpos penetran al organismo por medio de la transfusión incompatible y por inmunización materno-fetal.

Los autoanticuerpos se producen en forma anormal en el propio organismo. Las causas que desencadenan este tipo de alteración son aún desconocidas pero se cree que se asocian a alteraciones de las poblaciones celulares productoras de anticuerpos (células plasmáticas, linfocitarias, retículo endoteliales)¹⁰. Se presentan en los siguientes casos:

Cánceres extensos.

Linfomas y leucemias.

Quistes ováricos.

Uremias, anemia perniciosa, hepatopatías.

Infecciones virales.

Hemoglobinuria paroxística al frío.

c) **Sustancias químicas:** Ciertos metales pueden atacar al glóbulo rojo propiciando su destrucción, metales como el plomo y la arsina.

d) **Factores físicos:** Por ataque directo al glóbulo rojo como en el caso de las quemaduras extensas.

TABLA II

ESQUEMA DE LAS ANEMIAS POR AUMENTO EN LA DESTRUCCIÓN

I. --Por Mecanismo de Hemólisis, Hemolíticas.

a) **Congénitas:** Causa intracelular Ictericia Hemolítica Familiar (esferocitosis)

Hemoglobinas anormales
Dírapanocitos (Hemoglobina S)
Taicasenta (Hemoglobina F)
Otras hemoglobininas.

Alteraciones enzimáticas:

Glucosa 6-Fosfato deshidrogenasa: Medicamentos (Vit. K, sulfato). Alimentos (Hierba).

Aldolasa deshidrogenasa: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Primeróxido quinasa: Difícil de pruvatoquinasa.

Enzimas del ciclo Porphirínico: Porphirias. Metahemoglobinoreductasa: Metahemoglobinemias.

b) **Adquiridas:** Causa extracelular.

Hipersplenismo.

Anticuerpos: Isoanticuerpos; Transfusión incompatible. Eritroblastosis fetal

Autoanticuerpos:

Hemólisis sintomáticas
Cánceres importantes
Linfomas y leucemias
Quistes ováricos
Anemia perniciosa
Infecciones virales
Idiopáticas, hemoglobinuria a frío
Tóxicos: Plomo y arsenico
Físicos: Quemadura
Biológicos: Veneno de serpiente
Infecciones: Clostridium welchii, bartonellosis, estreptococo hemolítico
Intestinales: Paludismo, Kala-azar

2.—Por Mecanismo de Pérdida Brusca, Hemorragia aguda.

a) Anemia aguda

b) Anemia subaguda

e) **Factores infecciosos:** Ciertos tipos de bacterias tienen poder hemolisante como podemos ver en las infecciones por *Clostridium welchi*, bartonella, y quizás por estreptococo y hemolítico. Según nuestra experiencia, este tipo de estreptococo no es hemolisante por sí mismo, sino que puede llegar a causar hemólisis cuando se asocia a otras causas que podrían predisponer al glóbulo a ser atacado y destruido con mayor facilidad como sucede en ciertas hemoglobinopatías⁹.

f) **Infestaciones:** Estos cuadros serían causados por parasitos, como el paludismo, kala-azar.

g) **Agentes biológicos:** Ciertos venenos de semiente pueden provocar también hemólisis.

h) Podríamos incluir en este grupo a las hemorragias agudas. En estos casos el organismo se defiende en forma similar a la que usa en las anemias por mecanismo de hemólisis. Estas anemias se deben en realidad a un mecanismo de pérdida de eritrocitos.

Resumiendo el capítulo de las anemias por aumento en la destrucción se ha elaborado la tabla III.

ORIENTACION DIAGNOSTICA DE LAS ANEMIAS:

Cuando nos enfrentamos a un caso de posible anemia debemos seguir los siguientes pasos diagnósticos:

1.—Determinar el mecanismo básico de la anemia.—Es una anemia por disminución en la producción o por aumento en la destrucción? Para el efecto se disponen de las pruebas de laboratorio indicados en la tabla III.

2.—Determinar el mecanismo por el cual la producción o la destrucción están alteradas. Veámos primeramente lo relacionado con la disminución de la producción.

A) PASOS DIAGNOSTICOS PARA LAS ANEMIAS POR DISMINUCION EN LA PRODUCCION:

Cuando tenemos una anemia por disminución en la producción debe determinarse cuál mecanismo está alterado: hierro, factor antianémico o médula ósea; para ello tenemos las pruebas que se resumen en la Tabla IV.

TABLA III

PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR EL MECANISMO DE LA ANEMIA

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACION
Biometría hemática	Fórmula raja baja	Sí existe anemia
Reticulocitos	Disminuidos	Producción disminuida
	Aumentados	Destrucción aumentada

TABLA IV

PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR EL TIPO DE ANEMIA POR DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACIÓN
Vector globular	Bajos	Deficiencia de hierro
Volumen globular medio	Altos	Falta del factor antianémico
C. H. G. M.	Normales	Alteración maduradora
Curva de Precio		

Ahora veremos las causas que pueden causar alteración de cada uno de estos mecanismos de producción.

Alteración de la producción por falta de hierro: Anemias con hipocromia y reticulocitos bajos. Para determinar la causa de la alteración ferri-

ca hacemos las pruebas señaladas en la Tabla V.

Alteración de la producción por falta de factor antianémico.—Anemias con hipercromia, macrócitosis y reticulocitos bajos. Para determinar la causa de la alteración del factor antianémico usamos las pruebas esquematizadas en la Tabla VI.

TABLA V

PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA CAUSA EN LAS ANEMIAS POR FALTA DE HIERRO

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACIÓN
Interrogatorio	Alimentación	Mala ingesta
Jugo gástrico	Hiperlechidria	Mala absorción
Electroforesis de proteínas (gel de almidón).	Transferrina baja	Mal transporte
Siderocitos	Bajos	Falta de almacenamiento
	Altos	Exceso de almacenamiento
Hierro sérico	Bajo	Metabolismo normal
	Alto	Metabolismo deficiente
Coproparásitoscopio	Positivo (anecdotario)	Exceso de utilización
Sangre oculta	Positiva	Exceso de utilización

TABLA VI

**PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA CAUSA
EN LAS ANEMIAS POR ALTERACION DEL FACTOR ANTIANEMICO**

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACION
Fórmula de Anelos	Desviación a la derecha	Falta de factor antianémico
Mielogramia	Megacitoblastos	Falta de factor antianémico
Interrogatorio	Alimentación	Mala ingestión
	Oligo, embarazo	Factores asociados
	Medicamentos	Bloqueo de ácido fólico
Jugo gástrico	Aguilita	Mala absorción
Funcionamiento intestinal	Alterado	Absorción deficiente
Funcionamiento hepático	Alterado	Mal catabolicismo

Alteraciones de la producción por enfermedad modular.— Anemias con normocíticos, normacromícos y bajo de reticulocitos. Para determinar la causa de la alteración se hacen los estudios señalados en la Tabla VII.

B) PASOS DIAGNOSTICOS PARA LAS ANEMIAS POR AUMENTO EN LA DESTRUCCION:

- 1) Determinar si la causa es de índole intra o extracelular. Para ello

hacemos las pruebas que se mencionan en la Tabla VIII.

Una vez conocido si el mecanismo es de tipo intra o extracelular proseguiremos el estudio como sigue:

2) Alteración de la destrucción por causa intracelular: Generalmente estas anemias son de tipo inermeítico, normacromícos; sin embargo existen casos excepcionales en que pueden ser de tipo microcítico como en las microesferocitosis y en algunos casos de talasemia B. Lo que si es co-

TABLA VII

**PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA CAUSA
EN LAS ANEMIAS POR TRASTORNO MODULAR**

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACION
Mielogramia	Hipocelularidad	Hipoplasia
	Hipercelularidad	Hiperplasianismo
	Células mórbidas	Leucemias, metástasis
	Tejido embrionario	Mielofibrosis, osteopetrosis
Radioscótopos curvos en sacro y bazo.	Curva de sacro baja y curva de bazo alta	Hipoplasia
	Curva de sacro baja y curva de bazo alta	Metaplasia mieloides

TABLA VIII

PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR EL TIPO DE LAS ANEMIAS POR AUMENTO EN LA DESTRUCCION

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACION
Fragilidad osmótica	Muy fragil	Intracelular
	Normal	Extracelular
Radioisótopos. Ciclo vital. Usando células del paciente en huesped normal.	Corto Normal	Intracelular Extracelular

mún a todas las anemias por defecto intracelular es el hecho de que tienen los reticulocitos muy aumentados.

Las pruebas utilizadas para determinar la causa de este tipo de alteración se resumen en la Tabla IX.

TABLA IX

PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA CAUSA EN LAS ANEMIAS POR AUMENTO EN LA DESTRUCCION

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACION
Búsqueda de esferocitos	Muy altos	Esféricosis
Fragilidad osmótica	Muy fragil	Esféricosis
Cuerpos de Heinz	Aumentados	Anemia "medicamentosa"
Dosificación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.	Baja	Anemia "medicamentosa"
Dosificación de glutation reducida.	Baja	Anemia "medicamentosa"
Dosificación de glutation	Bajo	Anemia "medicamentosa"
Autohemólisis	Aumentada	Anemia por piruvato quinasa
Electroforesis, cromatografía de hemoglobinas.	Alterada	Hemoglobinas
Denaturación de hemoglobinas.	Alterada	Talasemia B
Porfirinas	Aumentadas	Porfirinas

TABLA X

PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA CAUSA EN LAS ANEMIAS DE TIPO EXTRAGLOBULAR

PRUEBA	RESULTADO	INTERPRETACION
Anticuerpos antileucocitarios con células tripanosidas.	Positivo	Aloinmune e Isoinmune
Desfibrinación de plomo	Alta	Saturismo
Hemolezario	Positivo	Poliidriose
Historia clínica	Hemorragia masiva mordedura de víbora Quemadura	Otra causa

Alteraciones de la destrucción por causa extraglobular: Son anemias normocíticas, normocrómicas con reticulocitos aumentados. Para ver sus diferentes causas se utiliza el esquema de la Tabla X.

Tratamiento de las anemias: Una vez establecido el diagnóstico exacto de la causa de la anemia es necesario instituir el tratamiento específico que en lo posible debe sujetarse a los siguientes lineamientos generales:

1.—Hipocrómicas.—Se tratan principalmente con hierro, el cual puede darse por vía oral, cuando existe una buena acidez gástrica, o por vía parenteral. Puede asociarse con ácido clorhídrico oficial cuando se administra por vía oral. Asimismo deben combatirse los parásitos, las infecciones, etc. Procurar no usar transfusiones.

2.—Macrocríticas. Debe darse vitamina B12 por vía parenteral; también ácido fólico en caso de que no haya sintomatología neurológica, pues en ocasiones como sucede en la anemia

permisiva al dar ácido fólico aumentan las alteraciones neurológicas. En esta clase de anemia también puede darse extracto hepático. Además combatir la causa de la diarrea, hepatopatía. En este caso también: usar lo menos posible la transfusión.

3.—Normocíticas.—En este caso la médula puede estar hipoplásica o invadida de células malignas o de otro tipo. El tratamiento se realiza a base de transfusiones sanguíneas, corticosteroides, ACTH, andrógenos, o anticancerígenos, etc.

4.—Hemolíticas.—En las congénitas, transfusiones sanguíneas y esplenectomía. Si son adquiridas las transfusiones son opacadoras, pues cuando hay una producción grande de autoanticuerpos la transfusión pude aumentar la hemólisis, por lo tanto debe aplicarse con cuidado.

Se usanán también los corticosteroides. Se combatirá, infecciones, intoxicaciones, etc.

5.—Hemorragias agudas.—Se busca la causa de la hemorragia y el tra-

TABLA XI

**FACTORES DE DIFERENCIACION ENTRE LA POLICITEMIA VERA Y LA
POLICITEMIA SECUNDARIA**

POLICITEMIA VERA	POLICITEMIA SECUNDARIA
Sé ve aumento de leucocitos y plaquetas asociadas al aumento de los eritrocitos	Solamente aumento de eritrocitos
Volumen sanguíneo muy aumentado	Poco aumentado
Módulo ósea con hipercalcio sécalo	Saliente proliferación eritroblástica
Eosinofilia	No existe
Rubor y entrataja	Cianosis
Saturación de O ₂ normal	Diminuida
Hipertensión arterial	Normal

tramiento se realiza a base de transfusiones e hipotensores.

Para terminar cabe agregar: Pini-meno. No deben usarse hematínicos arbitrariamente; en segundo lugar no usar las transfusiones en todo tipo de anemias, sino únicamente en donde hayce necesidad pues en muchas ocasiones las transfusiones perjudican en lugar de beneficiar al paciente, ya que tienen un efecto depresor sobre la médula ósea; en tercer lugar no instituir tratamiento hasta que se tenga el diagnóstico hematológico de la causa de la anemia; y en último lugar mantener el tratamiento indicado por tiempo suficiente, como en el caso del hierro, en que es necesario darlo por un mes para obtener resultados terapéuticos. Igual cosa sucede con los corticosteroides en las hipoplasias medulares; a veces es necesario administrarlos por años antes de ver algún efecto en el paciente. Asimismo en el caso de la vitamina B-12, que hay que administrarla al anémico por vida periódicamente por toda su vida.

II.—LAS POLICITEMIAS

La otra gran alteración clínica de los eritrocitos es la policitemia, es decir aumento exagerado de estos céñulos. Dos causas básicas producen este tipo de alteración: exceso de eritropoyetina hemática, probablemente de tipo renal,¹⁷ y la deficiencia en la hematosis, por insuficiencia cardiorrespiratoria. A la primera nosotros le consideramos la POLICITEMIA VERA y a la segunda como la POLICITEMIA SECUNDARIA.

El exceso de eritropoyetina hemática podrá ir ligado a los enfermedades renales, principalmente tumorales.¹⁷

La deficiencia cardiorrespiratoria trae como consecuencia una hematosis deficiente dando hipoxia tisular generalizada, esta alteración probablemente estimula la producción de eritropoyetina (eritropoyetina hipóxica). Estas deficiencias cardiorrespiratorias se ven en padecimientos cardíacos crónicos (congénitos o ad-

quiridos, en padecimientos respiratorios que causan cianosis, tumores cerebrales que causan insuficiencia respiratoria ²¹, etc.

Es difícil en la práctica diaria establecer las diferencias entre estos dos tipos de policitemias. Los elementos que deben considerarse para conseguir este objetivo se resumen en la Tabla XI.

En cuanto al tratamiento podemos decir, a grandes rasgos, que en las policitemias secundarias lo más lógico podrá ser mejorar la hematosis ya sea con sesiones de oxígeno-terapia o corrigiendo la causa que produce esa deficiencia de oxigenación; para el efecto debe instituirse la terapia cardíaca o respiratoria adecuada. En la policitemia vera se podrá intentar la búsqueda y extirpación de tumores endocrinos. En ambos casos se puede usar la sangría y el fósforo radiactivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ARNSTEIN, H., R., V.: Metabolic functions of folic acid and vitamin B12. SERIES HEMATOLOGICA Nº 3 Suplements to Scand. J. Haemat. 1964.
- BLESSIS, M., y BRETON-GORDON, J.: Nouvelles observations sur l'clot érythroblastique et la rapéocytose de la ferritine Rev. Hémat. 14: 165, 1979.
- DESSIS, M.: Cellular mechanisms for the destruction of erythrocytes. SERIES HEMATOLOGIA Nº 2 Suplements to Scand. J. Haemat. 59, 1964.
- BOTHWELL, T., H.: Pathophysiological and clinical aspects of iron overload. SERIES HEMATOLOGICA 6 Suplements to Scand. J. Haemat. 56, 1964.
- CAÑIZARES, C.: Anemias e interpretación de la fórmula leucocitaria. Rev. Fac. Med. 7: 241, 1965.
- CAÑIZARES, C.: Estudio crítico sobre los anemias eritroblásticas de la primera infancia. Rev. Ecuat. Ped. Puer. 23:9, 1965.
- CAÑIZARES, C.: La hemoglobina UNAM una nueva hemoglobina anomala. Bol. Inst. Est. Med. Biol. Méx. 23: 75, 1965.
- CAÑIZARES, C.: Las hemoglobinas anormales, la hemoglobina UNAM. III Consideraciones clínicas. Rev. Fac. Med. En preparación.
- CROSBY, W., H.: The control of iron absorbtion. SERIES HEMATOLOGICA 6 Suplements to Scand. J. Haemat. 66, 1964.
- DACIE, J. V.: THE HAEMOLYTIC ANAEMIAS. Part. II. Ed. J. A. Churchill, London. 581, 1964.
- IDAMESHEK, W.: Hyperplasm. Bull. N. Y. Acad. Med. 31: 113-116, 1965.
- DOAN, C., A. y WRIGHT, C. S.: Primary congenital and secondary acquired Splenic polycythaemia. Blood 1: 10-26, 1946.
- FREIREICH, E., J. and COL. The effect of infection on the utilization of erythrocyte and transform bound radiation for red cell production. Blood. 12: 972, 1957.
- GLASS, G., B.: Intrinsic Factor, properties and physiology. SERIES HEMATOLOGICA Nº 3 Supplement to Scand. J. Haemat. 61, 1964.
- HAURANI, F., I., YOUNG, K. and TOCANTINS, L. M.: Reutilization of iron in anemia complicating Malignant neoplasms. Blood 22: 73, 1963.
- HEILMAYER, L. and COL.: Kongenitale Atransferrinämie bei einem sieben Monate alten Kind. Disch. Med. Wehr. 86: 1745, 1961.
- JACOBSON, L. O.: Sites of formation of Erythropoietin. JACOBSON, L. O. y DOYLE, M. ERITROPOEITIN. Edit. Grune. Stratton. New York. 69, 1962.
- KASSENAAR, A., MORELL, H. y LONDON, I. M.: The incorporation of glycine into globin and the Synthesis of heme *in vitro* in duck erythrocytes. J. Biol. Chem. 229: 423, 1957.

- 19.—KATS, J. H.: Delivery of iron to the immature red cell. SERIES HEMATOLOGICA. Nº 6 Supplements to Scand. J. Haemat. 15, 1964.
- 20.—LONDON, I. M.: The biosynthesis of hemoglobin and its control in relation to some hypochromic anemias in man. SERIES HEMATOLOGICA Nº 2 Supplements to Scand. J. Haemat. 1, 1964.
- 21.—MEYBIR, L. M.: Studies on serum binding of vitamin B12. SERIES HEMATOLOGICA Nº 3 Supplements to Scand. J. Haemat. 91, 1964.
- 22.—MOLLIN, D. L. y HOFFBRAND, A. V.: Diagnosis of folate deficiency. SERIES HEMATOLOGICA Nº 3 Supplements to Scand. J. Haemat. 1, 1964.
- 23.—MOORE, C. V.: Iron nutrition and requirements. SERIES HEMATOLOGICA Nº 6 Supplements to Scand. J. Haemat., 1964.
- 24.—ORSINI, A. R. B. and COL.: Resultats des opérations sur le radiochrome dans les anomalies du rachitisme. Marseille Med. 102: 7-10, 1965.
- 25.—PANKERD, T. A. J.: Non-immunological Mechanisms of red cell destruction. SERIES HEMATOLOGICA Nº 2 Supplement to Scand. J. Haemat. 53, 1964.
- 26.—PIMENTEL MALANSSENA, E.: Tratamiento del hipertiroísmo con cloruro de cobalto. Endocrinología y Terapéutica 29: 1-10, 1963.
- 27.—REBOUD, S.: Poliglobulie et cancer du rein. J. Med. Bordeaux 142: 1987, 1955.
- 28.—RICHMOND, H., E. ALTMAN, K. I. y SALOMON, K.: The effect of x-radiation on the biosynthesis of hemoglobin. J. Biol. Chem. 190: 817, 1957.
- 29.—SCHMID, R.: Kinetics and mechanisms of hemoglobin catabolism. SERIES HEMATOLOGICA Nº 2. Supplements to Scand. J. Haemat. 69, 1964.
- 30.—TULLIS, J., IL: Prevalence, Nature and Identification of lymphocyte antibodies. New England J. Med. 258: 569-573, 1958.
- 31.—WINTROBE, M. M.: CLINICAL HEMATOLOGY. Ed. Lea-Feiger. Philadelphia. 791, 1958.