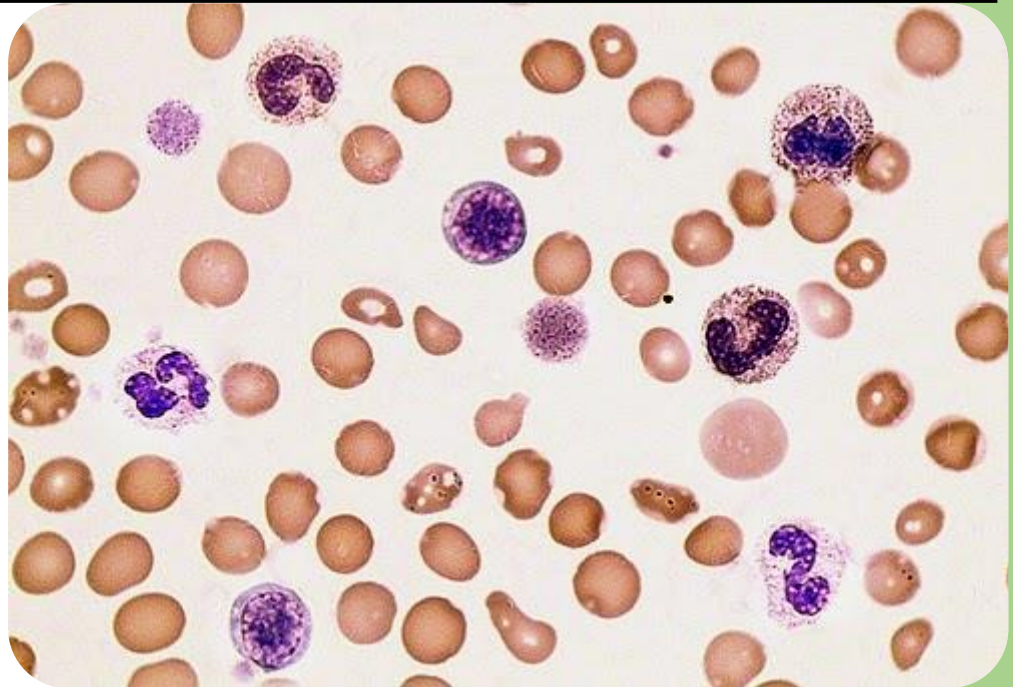


ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS INTRAVASCULARES Y EXTRAVASCULARES



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

6TO SEMESTRE MEDICINA
HUMANA

PEDIATRIA

DR SAUL PERAZA MARIN

Christhoper Manuel Liy Nazar

Anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas se clasifican por su etiología en congénitas (AHC) y adquiridas (AHA) En las primeras, la anomalía reside en un componente del propio hematíe: membrana, molécula de hemoglobina o alteración metabólica. En las segundas, el causante de la hemólisis es extrínseco al hematíe, bien a través de mecanismo inmune, bien de una alteración ambiental o de una microangiopatía.

Cuadro 1 Clasificación

Etiología	Clasificación de las Anemias Hemolíticas	Sitio de Hemólisis
Hereditarias <ul style="list-style-type: none">- Hemoglobinopatías- Deficiencias Enzimáticas- Alteraciones Membrana Eritrocito		Intravascular
Adquirida <ul style="list-style-type: none">- Inmune<ul style="list-style-type: none">- Autoinmune- Aloinmune- Drogas- Neoplasia- Microangiopática- Infecciosa - Tóxicos- Hiperesplenismo		Extravascular
		Intra-Extravascular

Describimos a continuación las anemias hemolíticas congénitas y adquiridas más frecuentes en el niño.

1) Hemólisis extravascular

La mayor parte de la hemólisis patológica es extravascular y se produce cuando el bazo y el hígado eliminan de la circulación eritrocitos dañados o anormales mediante un proceso similar al observado en caso de eritrocitos envejecidos. Por lo general, el bazo contribuye a la hemólisis destruyendo eritrocitos con anomalías leves o revestidos de anticuerpos calientes. Un bazo agrandado puede secuestrar, incluso, eritrocitos normales. Los eritrocitos con anomalías graves o revestidos por crioproteínas o complemento (C3) son destruidos dentro de la circulación y en el hígado, que (debido a su gran irrigación sanguínea) puede eliminar de manera eficiente células dañadas. En la hemólisis extravascular, el frotis periférico puede mostrar microsferocitos.

2) Hemólisis intravascular

La hemólisis intravascular es un motivo importante para la destrucción prematura de eritrocitos y, por lo general, tiene lugar cuando la membrana celular ha sido gravemente dañada por cualquiera de una serie de diferentes mecanismos, como fenómenos autoinmunitarios, traumatismo directo (p. ej., hemoglobinuria de la marcha), fuerza de cizallamiento (p. ej., válvulas cardíacas con defectos mecánicos) y toxinas (p. ej., toxinas de clostridios, picadura de serpientes venenosas). El frotis periférico puede mostrar esquistocitos u otros eritrocitos fragmentados.

La hemólisis intravascular provoca hemoglobinemia cuando la Hb liberada en el plasma supera la capacidad de unión a Hb de la proteína plasmática

transportadora haptoglobina, una proteína cuya concentración plasmática normal es de alrededor de 100 mg/dL (1,0 g/L). Los niveles de haptoglobina plasmática no unida serán bajos. Con la hemoglobinemia, los dímeros

Cuadro 2 Fisiopatología

	Hemólisis Intravascular	Hemólisis Extravascular
Fisiopatología	- Trauma mecánico a. Anemia Microanglopática b. Marcha c. Cuerpo extraño (Válvulas Mecánicas)	- Remoción de destrucción por macrófagos del SRE*
	- Fijación y activación del complemento	- Red Sinosoidal del SRE
	- Procesos infecciosos	

*SRE: Sistema Retículo Endotelial

libres de Hb son filtrados a la orina y reabsorbidos por las células tubulares renales; se observa hemoglobinuria cuando se supera la capacidad de reabsorción. Dentro de las células tubulares, el hierro está incluido en hemosiderina; parte del hierro se asimila para reutilización, y parte alcanza la orina cuando se descaman las células tubulares.

CONSECUENCIAS DE LA HEMÓLISIS

Se observan hiperbilirrubinemia no conjugada (indirecta) e ictericia cuando la conversión de hemoglobina a bilirrubina supera la capacidad del hígado para conjugar y excretar bilirrubina. El catabolismo de la bilirrubina causa aumento de estercobilina en materia fecal y de urobilinógeno en orina, y en ocasiones coledocistitis. La médula ósea responde a la pérdida excesiva de eritrocitos acelerando su producción y liberación, con la consiguiente

Las manifestaciones sistémicas se asemejan a las de otras anemias y consisten en palidez, cansancio, mareos y posible hipotensión. Puede identificarse ictericia esclerótica y/o generalizada, y el bazo puede estar agrandado.

Cuadro 3 Signos y Síntomas

	Síntomas	Signos
Anemia Hemolítica	- Asintomático - Disnea - Fatiga - Confusión - Dolor lumbar - Debilidad - Dolor tóraco-abdominal	- Bajo gasto - Taquicardia - Palidez - Ictericia - Orina oscura - Úlceras miembros inferiores - Hepato-esplenomegalia - Colelitiasis

Cuadro 4 Laboratorio

	Hematológico	Bioquímica
Laboratorio	- Hemograma - Reticulocitos - Frotis de sangre periférica - Coombs directo/indirecto - Médula Ósea - Electroforesis de Hemoglobina	- Deshidrogenasa láctica (DHL) - Bilirrubinas indirectas - Haptoglobinas - Hemoglobinuria - Hemosideruria

La **crisis hemolítica** (hemólisis aguda, grave) es infrecuente; puede acompañarse de escalofríos, fiebre, dolor en la espalda y el abdomen, postración y shock. La hemoglobinuria causa orina roja o marrón rojiza.

- Frotis periférico y recuento de reticulocitos

- Bilirrubina sérica, LDH, haptoglobina y ALT
- Prueba de Coombs y/o pruebas de cribado para hemoglobinopatía

Se sospecha una hemólisis en pacientes con anemia y reticulocitosis. Si se presume una hemólisis, se examina el frotis periférico y se dosan bilirrubina sérica, LDH, haptoglobina y ALT. El frotis periférico y el recuento de reticulocitos son las pruebas más importantes para diagnosticar la hemólisis. La prueba de Coombs o la detección de hemoglobinopatía (p. ej., por HPLC) pueden ayudar a identificar la causa de la hemólisis.

Las anomalías de la morfología eritrocítica pocas veces son diagnósticas, pero suelen sugerir la presencia y la causa de la hemólisis. Otros hallazgos sugestivos son un aumento de las concentraciones séricas de LDH y bilirrubina indirecta, con ALT normal, y la presencia de urobilinógeno urinario. Los fragmentos de eritrocitos (esquistocitos) en el frotis periférico y la disminución de las concentraciones séricas de haptoglobina sugieren una hemólisis intravascular; sin embargo, las concentraciones de haptoglobina pueden descender por una disfunción hepatocelular y aumentar por una inflamación sistémica. La hemosiderina urinaria también sugiere una hemólisis intravascular. La Hb urinaria, al igual que la hematuria y la mioglobinuria, dan positiva una reacción de bencidina cuando se realiza una prueba con tiras reactivas; puede diferenciarse de la hematuria por la ausencia de eritrocitos en el examen microscópico de orina. La Hb libre puede teñir de marrón rojizo el plasma, lo que suele observarse en la sangre centrifugada; la mioglobina, no. Una vez identificada la hemólisis, se investiga la etiología. Para estrechar el diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas

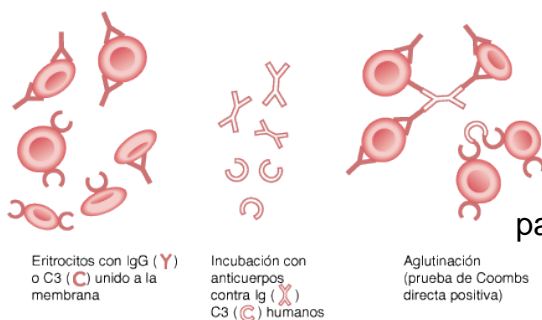
- Considerar los factores de riesgo (p. ej., la ubicación geográfica, la genética, el trastorno subyacente)
- Examinar al paciente en busca de esplenomegalia
- Hacer una prueba de antiglobulina directa (de Coombs directa)

La mayoría de las anemias hemolíticas causan anomalías en una de estas variables que pueden guiar para indicar más pruebas

Otras pruebas de laboratorio que pueden ayudar a discriminar las causas de hemólisis son las siguientes:

- Electroforesis cuantitativa de la hemoglobina

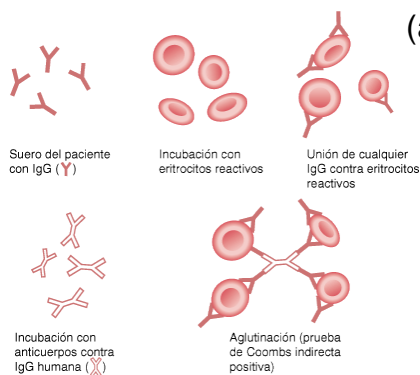
- Análisis de enzima eritrocíticas
 - Citometría de flujo
 - Crioaglutininas
 - Fragilidad osmótica
-
- Prueba de la antiglobulina directa (de Coombs directa).



La prueba de la antiglobulina (de Coombs) directa se utiliza para determinar si hay anticuerpos de unión a eritrocitos (IgG) o complemento (C3) en la membrana eritrocítica. Se incuban los eritrocitos del paciente con anticuerpos contra IgG y C3 humanos. Si hay IgG o C3 unidos a la membrana de los eritrocitos, se produce la

aglutinación—un resultado positivo. Un resultado positivo sugiere la presencia de autoanticuerpos contra los eritrocitos si el paciente no ha recibido una transfusión en los últimos 3 meses, aloanticuerpos contra los eritrocitos transfundidos (por lo general, observados en reacciones hemolíticas agudas o diferidas) o anticuerpos contra los eritrocitos dependientes de fármacos o inducidos por estos.

PRUEBA DE ANTIGLOBULINA INDIRECTA(DE COOMBS INDIRECTA)



(anticuerpos contra IgG humana o anti-IgG humana). Si se produce aglutinación, hay anticuerpos IgG (autoanticuerpos o aloanticuerpos) contra los eritrocitos. Esta prueba también se utiliza para determinar la especificidad de un aloanticuerpo

El tratamiento depende del mecanismo específico de hemólisis.

Los corticoides son útiles en el tratamiento inicial de la hemólisis autoinmunitaria por anticuerpos calientes. El tratamiento transfusional a largo plazo puede causar acumulación excesiva de hierro, lo que exige tratamiento quelante. La esplenectomía es útil en algunas situaciones, en particular cuando el secuestro esplénico es la causa principal de destrucción de eritrocitos. De ser posible, la esplenectomía se pospone hasta 2 semanas después de la vacunación contra neumococo, *Haemophilus influenzae* y meningococo. En la enfermedad por aglutininas frías, se recomienda evitar el resfrío y, a veces, la sangre se calienta antes de la transfusión. En aquellos con hemólisis activa prolongada, se requiere reemplazo de ácido fólico.

1) Inmunológicas (presencia de anticuerpos antieritrocitarios), como en las AH autoinmunes por anticuerpos calientes, idiopática o asociada a otras enfermedades (entre otras LES, LLC, linfoma no Hodgkin, déficit inmunológicos), fármacos (α -metildopa, cefalosporinas, análogos de las purinas), tras un trasplante de órganos o alo-TPH (si existe concordancia de los grupos sanguíneos entre el donante y el receptor), después de la transfusión de concentrados de hematíes (durante o poco tiempo después de la aloinmunización). También existe AH autoinmune con anticuerpos fríos: enfermedad por aglutininas frías (idiopática, aparece en el transcurso de una infección [mico], en el transcurso de linfomas) y hemoglobinuria paroxística por frío (idiopática, en el curso de una infección, una enfermedad autoinmune o neoplasia linfoproliferativa), reacción transfusional hemolítica, o una enfermedad hemolítica del recién nacido.

2) No inmunológicas: AH microangiopáticas (causadas por daño intravascular de eritrocitos en microcirculación incorrecta, p. ej. púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, causas, infecciones (malaria, babesiosis, toxoplasmosis, leishmaniosis, *Clostridium perfringens*, sífilis, infecciones víricas), factores químicos y físicos (metahemoglobinemia, fármacos [mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus, ticlopidina, sulfonamidas, sulfasalazina, dapsona, derivados de platino], drogas (cocaína), metales (plomo, cobre), veneno de insectos (abejas, avispas), arañas (*Loxosceles*) y serpientes (cobras, víboras), quemaduras graves, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), hiperesplenismo.

Esferocitosis hereditaria: es la AH congénita más frecuente, afecta a hombres y mujeres y origina alteraciones del desarrollo óseo (en la forma grave), típicamente esplenomegalia, periódicamente crisis hemolíticas y aplásicas, colelitiasis.

2. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD): típicamente afecta a los hombres al tener genética ligada al cromosoma X, cursa con crisis de hemólisis aguda (ictericia súbita, orina oscura, dolor abdominal). Se desencadena con algunos fármacos (cloroquina, sulfonamidas, dapsona, nitrofurantoína, vitamina C

a dosis altas, doxorubicina, también o alimentos (semillas de legumbres), en infecciones y en casos de estrés.

3. Déficit de piruvato-cinasa: es la segunda AH congénita más frecuente. Se puede presentar en adultos en los que, gracias a la compensación de la hemólisis, se estabiliza el cuadro clínico, y se producen exacerbaciones causadas por infección aguda, estrés o embarazo.

4. Metahemoglobinemia: consiste en la presencia de hierro Fe^{3+} en el hemo, que no se une al oxígeno. Puede ser congénita (hemoglobina M) o adquirida (mucho más frecuente) y está provocada por agentes oxidantes del hierro (nitroprusiato sódico, fenacetina, sulfonamidas, lidocaína, benzocaína, dapsona, rasburicasa, nitratos, nitroglicerina, óxido nitroso, nitritos, anilina, cloratos). La cianosis aparece con la concentración de metahemoglobina (metHb) $>1,5$ g/dl. En la mayoría de los enfermos con la forma congénita, la cianosis es la única manifestación. En la forma adquirida, la anemia aparece cuando la metHb constituye >40 % de la Hb total.

5. Talasemias: es típica la esplenomegalia en la forma mayor y ocasionalmente en la intermedia. En la forma menor (que es la más frecuente) prácticamente no se encuentra. La AH grave solo se da en las formas homocigotas, que se presentan antes del 1.^{er} año de vida. Es el tipo de anemia que más confusión y error conlleva, al confundirse con el déficit de hierro. Al encontrarse con un caso de moderada anemia, con hipocromía y microcitosis severa y >5 mill. de hematíes/ μ l, la primera posibilidad a excluir debería ser talasemia menor.

6. Anemia drepanocítica: ictericia, colelitiasis, retraso del crecimiento y del desarrollo, cardiomegalia; embolias vasculares: dolor intenso y recurrente en manos y pies (el síntoma más frecuente y más temprano), isquemia de órganos internos, síndrome torácico agudo, esplenomegalia, úlceras maleolares, priapismo.

7. AH autoinmune con anticuerpos calientes: es la AH adquirida más frecuente. Se le suman las manifestaciones de la enfermedad de base.

8. Enfermedad por aglutininas frías: son típicas las manifestaciones de linfoma o infecciones, acrocianosis (coloración purpúrea de las zonas acras tras la exposición al frío), livedo reticular, dolor al tragar alimentos y bebidas fríos. Hemoglobinuria paroxística por frío (los síntomas aparecen en minutos u horas después de la exposición al frío): dolor de espalda, de extremidades inferiores, de abdomen, escalofríos y fiebre, primera orina de la mañana de color rojo o marrón rojizo.

9. Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): los brotes de la enfermedad pueden ser causados por infecciones, estrés, esfuerzos físicos. Además de los síntomas relacionados con hemólisis (p. ej. orinas oscuras durante la noche o por la mañana), trombosis (~ 50 % de los enfermos, sobre todo venosa en localizaciones

inusuales) y frecuentemente síntomas asociados a la anemia aplásica o SMD (sangrados, infecciones).

Exploraciones complementarias

1. Hemograma: es típica la anemia normocítica y normocrómica, en algunos casos macrocítica (debido a reticulocitosis), o microcítica hipocrómica (en talasemia). En general se observa aumento del recuento de reticulocitos, aunque en casos de talasemia menor puede haber reticulocitopenia. Esferocitos y CHCM alto en esferocitosis y en AH autoinmune, cuerpos de Heinz en déficit de G-6-PD y en metahemoglobinemia, drepanocitos y cuerpos de Howell-Jolly en casos de anemia drepanocítica, equinocitos en déficit de piruvato-cinasa, hematíes en diana en talasemia, eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en AH microangiopáticas (PTT, SUH) y presencia de eritroblastos en anemias graves.

2. Otros análisis de sangre: aumento de la actividad de LDH, disminución de la concentración de haptoglobina (o una concentración indetectable), aumento de la concentración de bilirrubina no conjugada sérica (habitualmente <4 mg/dl), disminución de la resistencia osmótica eritrocitaria (en esferocitosis congénita y otras AH, acompañados de esferocitos [adquirida]).

3. Análisis de orina: aumento de la excreción de urobilina, hemoglobinuria y orina oscura en hemólisis intravascular.

4. Exploraciones complementarias específicas para formas particulares de AH.

1) **Esferocitosis congénita:** resultado positivo con el test de lisis con glicerol acidificado, criohemólisis o captación de eosina-5-maleimida (EMA).

2) **Déficit G-6-PD:** disminución de la actividad de la G-6-PD eritrocitaria (no hacer la determinación durante la hemólisis aguda).

3) **Déficit de piruvato-cinasa:** déficit de piruvato-cinasa eritrocitaria, mutación del gen de piruvato-cinasa.

4) **Metahemoglobinemia:** aumento de la concentración de metahemoglobina, color oscuro de sangre.

5) **Talasemias:** existen muchas variedades, por lo cual hay diversos patrones electroforéticos de Hb. Puede encontrarse HbA2 elevada (talasemia menor beta), HbA ausente (talasemia mayor beta) o HbA2 reducida (talasemia menor alfa) y variaciones en la HbF.

6) **Anemia falciforme** en la electroforesis de Hb en la forma más frecuente (rasgo de HbS) se aprecia más HbA que HbS, con niveles de HbF normales. Si se

encuentra más HbS que HbA el caso debe ser considerado como combinación de S β -talasemia. En la enfermedad homocigótica no se encuentra HbA.

7) **AH autoinmune por anticuerpos calientes:** test de antiglobulina directo positivo (test de Coombs con anticuerpos anti IgG o anti-C3d, que muestran mayor actividad a la temperatura de 37 °C).

8) **Enfermedad por aglutininas frías:** test directo con antiglobulina positivo (con anticuerpos IgM anti-C3d), aglutinación hemática visible en frotis, aumento de VCM (presunta macrocitosis causada por la presencia de agregados eritrocitarios), baja concentración del componente C3 y C4 en el plasma, pruebas para detectar la proteína monoclonal; **hemoglobinuria paroxística por frío:** resultado positivo de la prueba de antiglobulinas con C3d en la superficie de los eritrocitos, resultado positivo de la prueba de Donath-Landsteiner.

9) **HPN:** ausencia de la expresión de las proteínas que se unen a glicosilfosfatidilinositol (CD55 y CD59) en los granulocitos y eritrocitos, en la citometría de flujo, lo que causa hipersensibilidad de las células a la actividad del componente.

5. Aspirado y biopsia de médula ósea: aumento de la eritropoyesis, a menudo de maduración megaloblástica intermedia.

6. Pruebas de imagen: esplenomegalia y colelitiasis en la ecografía abdominal.

Tratamiento específico de las formas particulares de AH

1. Anemia autoinmune por anticuerpos calientes: utilizar glucocorticoides (p. ej. prednisona 1 mg/kg/d VO) durante unas semanas, posteriormente y de forma gradual, bajar la dosis hasta el nivel mínimo que mantenga la remisión (Hb >10 g/dl) aunque el test de Coombs permanezca positivo. La concentración de Hb aumenta habitualmente al cabo de 1-3 semanas desde el inicio de tratamiento. En los casos de hemólisis grave comenzar el tratamiento con metilprednisolona iv.: el 1.^{er} día 1500 mg, el 2.^o 1000 mg, el 3.^o 500 mg. Desde el 4.^o día utilizar prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/d. En los casos de resistencia o intolerancia a los glucocorticoides o de necesidad de administrar los glucocorticoides a dosis >15 mg/d tras algunos meses del tratamiento, se recomienda esplenectomía (es efectiva en un 60-70 %). Si hay contraindicaciones o no hay respuesta utilizar rituximab, 4 dosis de 375 mg/m² o 100 mg/m² a intervalos semanales. En pacientes sin mejoría con el tratamiento mencionado más arriba considerar la terapia con otros fármacos inmunosupresores (azatioprina a dosis de 100-150 mg/d, ciclofosfamida 100 mg/d VO o 500-700 mg/d iv. cada 3-4 semanas, ciclosporina, cuyas dosis se ajustarán a las concentraciones séricas del fármaco, o micofenolato de mofetilo 0,5-1,0 g/d VO). En pacientes con resistencia a glucocorticoides, particularmente durante la crisis hemolítica, se puede realizar una plasmaféresis o se pueden administrar inmunoglobulinas iv. (1 g/kg durante 2 días o 2 g/kg durante 1 día).

2. Enfermedad por aglutininas frías: en la mayoría de los casos es suficiente evitar la exposición al frío y llevar ropa de abrigo. Calentar el concentrado de hematíes y los fluidos para la infusión iv. Evitar transfusiones de hemoderivados con un contenido elevado de componentes del complemento (PFC y concentrado de plaquetas). En casos graves administrar el rituximab, 375 mg/m² iv. 1 x semana durante 4 semanas consecutivas (más eficaz; en monoterapia o en combinación con fludarabina) o eventualmente ciclofosfamida 100 mg/d VO o clorambucilo. Los glucocorticoides y la esplenectomía habitualmente no son efectivos. Si es necesario disminuir el nivel de anticuerpos de manera rápida, utilizar la plasmaféresis. Hemoglobinuria paroxística por frío: recomendar evitar las bajas temperaturas, transfusiones de hematíes atemperados; considerar la administración de glucocorticoides.

3. Metahemoglobinemia: suspender los fármacos que puedan ser causa de metahemoglobinemia. En casos graves (metahemoglobina >20 %) administrar azul de metileno 1-2 mg/kg (en solución con NaCl al 0,9 %) en perfusión iv. durante 5 min y considerar oxigenoterapia hiperbárica. En casos de metahemoglobinemia con riesgo vital (metahemoglobina >50 %) realizar transfusión de recambio. En la metahemoglobinemia crónica → ácido ascórbico 0,3-1,0 g/d VO en dosis divididas y riboflavina 20-30 mg/d VO. En caso de empeoramiento administrar azul de metileno 100-300 mg/d VO.

4. Talasemia β: además de las recomendaciones comunes enumeradas más arriba, administrar vitamina C y zinc. En casos graves considerar alo-TPH.

5. Anemia falciforme: en la mayoría de los casos el tratamiento es sintomático (hidratación, analgésicos, en algunos casos anticoagulantes o sildenafil). Las transfusiones de concentrados de hematíes con la dilución reducen la concentración de HbS ≤30 %. Monitorizar el metabolismo férrico y equilibrar el déficit o tratar la hemosiderosis secundaria Administrar ácido fólico. Considerar el tratamiento con hidroxiurea a dosis de 15-20 mg/kg/d (aumenta la síntesis de la HbF). En casos seleccionados considerar alo-TPH.

6. HPN: en la forma clásica (>50 % de la población de granulocitos sin GPI-AP, con lo que se presenta clara hemólisis intravascular) es necesario el tratamiento en aquellos pacientes que presenten síntomas de importancia clínica y complicaciones. El tratamiento de elección es eculizumab (inhibidor del C5), sobre todo en casos de hemólisis severa o trombosis. El único método terapéutico que permite la curación completa (erradicar el clon de HPN) es el alo-TPH. Si ocurren complicaciones trombóticas tratamiento estándar, profilaxis secundaria con AVK, profilaxis primaria con heparina. Durante el período de hemólisis grave valorar la administración de

Cuadro 5 Evaluación Hemólisis

Plasma o Suero	Extravascular	Intravascular
Bilirrubina Indirecta	Aumentada	Aumentada
Haptoglobina	Disminuida	Ausente
Hemoglobina en plasma	Normal-Elevada	Elevada ↑↑↑
Deshidrogenasa Láctica	Aumentada	Elevada ↑↑↑
Orina		
Bilirrubina	0	0
Hemosiderina	0	Positiva
Hemoglobina	0	Positiva en casos graves

durante el período de hemólisis grave valorar la administración de

prednisona 40-60 mg/d VO. En los pacientes con anemia moderada o grave considerar el tratamiento con danazol 200-600 mg/d en 3 dosis divididas. En las formas no clásicas el manejo depende de la coexistencia de un síndrome de insuficiencia medular

BIBLIOGRAFIA

BRAUSTEIN M. B MANUAL MSD "ANEMIAS HEMOLITICAS" JUNIO 2017

Mentzer WC, Lubin BH. Red cell membrane abnormalities. En:Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. Pediatric Hematolo