



Universidad del sureste

Fisiopatología II

Asesor: Doctor Eduardo Zebadua

Resumen “Anemias”

Mi Universidad

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

Anemias extrínsecas

Hemorragia

Al contrario de las anemias que se relacionan con un índice de producción de Reticulocito excesivamente bajo, la hemorragia y la hemólisis se vinculan con índices de producción ≥ 2.5 veces el valor normal. La eritropoyesis estimulada queda reflejada en el frotis de sangre periférica por la aparición de un número aumentado de macrocitos policromatófilos. El estudio de la médula ósea no está indicado cuando el índice de producción de reticulocitos aumenta apropiadamente.

La hemorragia aguda no se acompaña de un aumento del índice de producción de reticulocitos, debido al tiempo que requiere el aumento de la producción de EPO y, por tanto, la proliferación medular. La hemorragia subaguda se puede asociar a una reticulocitosis ligera. La anemia debida a una hemorragia crónica suele evolucionar como un déficit de hierro más que con el cuadro de una mayor producción de eritrocitos.

La valoración de la anemia por hemorragia suele ser sencilla. La mayor parte de los problemas se plantea si un paciente presenta mayor índice de producción eritrocítica tras un episodio de hemorragia aguda que no se diagnosticó.

Anemia hemolítica

La enfermedad hemolítica, a pesar de ser impresionante, constituye una de las formas menos frecuentes de anemia. La posibilidad de que se conserve el índice elevado de producción de reticulocitos traduce la capacidad de la médula eritroide para compensar la hemólisis, y en caso de hemólisis extravascular, el reciclado eficiente de hierro obtenido de eritrocitos destruidos, que sirve de apoyo para la producción de estas células.

En el caso de hemólisis extravascular, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna, la pérdida de hierro puede limitar la respuesta medular. El nivel de respuesta depende de la intensidad de la anemia y de la naturaleza del cuadro patológico primario. Las hemoglobinopatías, como la drepanocitosis y las

talasemias, generan un cuadro mixto. El índice reticulocítico puede ser alto, pero es indebidamente bajo en relación con el grado de hiperplasia de la médula eritroide.

En el diagnóstico diferencial entre un problema hemolítico agudo y otro crónico se necesita la integración cuidadosa de los antecedentes familiares, las características del cuadro clínico inicial, y (si la enfermedad es congénita o adquirida) el estudio cuidadoso de un frotis de sangre periférica. Para el diagnóstico preciso se necesitan a veces estudios más especializados de laboratorio como la electroforesis de hemoglobina o un método de tamizaje en busca de enzimas eritrocíticas.

Anemia ferropénica

La deficiencia de hierro (ferropenia) es una de las formas más prevalentes de malnutrición.

La primera etapa es consecuencia de diversos mecanismos fisiológicos que incluyen hemorragia, embarazo (en el cual la necesidad de hierro para producir eritrocitos fetales rebasa la capacidad de la madre para suministrarlo), los lapsos de crecimiento rápido repentino de la adolescencia o la ingestión insuficiente de hierro en los alimentos. La pérdida hemática mayor de 10 a 20 ml de eritrocitos al día excede la cantidad de hierro que absorbe el intestino en una dieta normal. En este caso, la ferropenia debe ser compensada por la movilización de hierro desde sitios del retículo endoplásmico en que está almacenado.

En ese lapso disminuyen las reservas del mineral, lo cual se refleja en el nivel de ferritina sérica o en la aparición de hierro "teñible" en extendidos de médula ósea obtenida por aspiración.

Cuando se agotan los depósitos de hierro, el hierro sérico empieza a descender. La TIBC aumenta de manera gradual, al igual que las concentraciones de protoporfirina eritrocítica. Una vez que la saturación de la transferrina desciende a 15 a 20%, se altera la síntesis de hemoglobina. Se trata de un periodo de eritropoyesis ferropénica.

Cuando la anemia es moderada (hemoglobina 10 a 13 g/100 ml), la médula ósea permanece hipoproliferativa. Si la anemia es más intensa (hemoglobina 7 a 8 g/100

ml), la hipocromía y la microcitosis se hacen más acentuadas, aparecen en el frotis sanguíneo eritrocitos en forma anormal, de puro o de lápiz (poiquilocitos) y dianocitos, y la médula eritroide es cada vez más ineficaz. En consecuencia, con una anemia ferropénica grave prolongada, en lugar de hipoproliferación en la médula ósea se observa hiperplasia eritroide.

Causas de la ferropenia

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro, incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia.

Manifestaciones clínicas de la ferropenia

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los periodos de crecimiento rápido y los antecedentes de hemorragia intermitente de cualquier tipo deben alertar al médico respecto de una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia de tubo digestivo mientras no se demuestre lo contrario. Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y la cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia (fatiga, palidez, disminución de la capacidad de ejercicio). La queilosis (fisuras en las comisuras de los labios) y la coiloniquia (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos de laboratorio.

Diagnóstico diferencial

El primero son los defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina: las talasemias. Se diferencian con facilidad de la ferropenia por las concentraciones séricas de hierro, porque en las talasemias es característico que los valores de sideremia y saturación de transferrina sean por lo menos normales, si no altos. Además, la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, red blood cell distribution width) es pequeña en la talasemia y elevada en la ferropenia. El segundo trastorno es la enfermedad inflamatoria crónica con un suministro deficiente de hierro a la médula eritroide. La diferenciación entre la verdadera anemia ferropénica

y la anemia vinculada con los estados inflamatorios crónicos se encuentra entre los problemas diagnósticos más frecuentes a los que se enfrentan los médicos.

Anemia en las hepatopatías

En los pacientes con hepatopatía crónica de casi cualquier origen puede aparecer una anemia hipoproliferativa leve. El frotis de sangre periférica puede mostrar equinocitos y estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, a causa de la carencia de la lecitina colesterol aciltransferasa. La supervivencia de los eritrocitos se abrevia y la producción de eritropoyetina no basta para compensarla. En la hepatopatía alcohólica pueden complicar el tratamiento otras deficiencias nutricionales. La deficiencia de folato por un aporte insuficiente en la alimentación y la ferropenia por hemorragia y un consumo alimentario insuficiente pueden modificar los índices eritrocíticos.

Síndromes drepanocíticos

Los síndromes drepanocíticos (falciformes) se producen por una mutación del gen de la globina β que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio.

Los drepanocitos pierden la flexibilidad necesaria para atravesar los capilares finos. Poseen membranas “pegajosas” que se adhieren de manera anormal al endotelio de las vénulas pequeñas. Estas anomalías provocan episodios impredecibles de vasooclusión microvascular y destrucción prematura de los eritrocitos (anemia hemolítica). Las células rígidas y adherentes obstruyen también los capilares y las vénulas pequeñas y con ello desencadenan isquemia hística, dolor agudo y lesión gradual de los órganos terminales.

Manifestaciones clínicas de la drepanocitosis

La mayoría de los pacientes con síndromes drepanocíticos padece anemia hemolítica, con valores del hematócrito de 15 a 30% y reticulocitosis importante.

La granulocitosis es común. El recuento leucocítico puede fluctuar de forma sustancial e impredecible en las crisis dolorosas, las infecciones o las enfermedades intercurrentes, o entre los intervalos entre ellas. La vasooclusión causa manifestaciones diversas; los episodios intermitentes en las estructuras conjuntivas y locomotoras producen isquemia dolorosa que se manifiesta en forma de dolor espontáneo y a la palpación agudo, fiebre, taquicardia y ansiedad.

Los microinfartos repetidos destruyen tejidos que tienen lechos microvasculares con tendencia a formar drepanocitos. Por eso, es frecuente que el bazo se infarte en los primeros 18 a 36 meses de vida, lo que origina susceptibilidad a las infecciones, en particular a las neumocócicas. El síndrome torácico agudo es una manifestación peculiar que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. Puede simular cuadros como neumonía, embolia pulmonar, infarto y embolia de la médula ósea, isquemia miocárdica o un infarto pulmonar in situ. Se piensa que el síndrome torácico agudo refleja drepanogénesis en el propio pulmón, lo que produce dolor y disfunción pulmonar transitorios.

Los síndromes drepanocíticos generan interés por su heterogeneidad clínica. Algunos pacientes permanecen prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta o incluso durante toda ella, mientras que otros sufren desde la niñez temprana crisis repetidas que obligan a la hospitalización.

Síndromes talasémicos

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la biosíntesis de las globinas α o β . La disponibilidad reducida de globina disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina, lo que da lugar a hipocromía y microcitosis. Se produce una acumulación desequilibrada de subunidad α o β porque la síntesis de las globinas no afectadas continúa a velocidad normal. La acumulación desequilibrada de cadenas domina el fenotipo clínico. La gravedad clínica varía mucho de acuerdo con el grado de trastorno de la síntesis de la globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de globina.

Manifestaciones clínicas de los síndromes talasémicos β

Las mutaciones que produce la talasemia pueden afectar a cualquier paso en la vía de la expresión de los genes de globina: transcripción, procesamiento del precursor del mRNA, traducción y metabolismo posterior a la traducción de la cadena polipeptídica de globina β . Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del mRNA precursor o terminan de forma prematura la traducción del RNA mensajero.

La anemia es mínima. En estados homocigotos más graves, la acumulación de globinas α y β no equilibrada hace que se acumulen cadenas α impares muy insolubles. Estas cadenas forman cuerpos de inclusión tóxicos que destruirán los eritroblastos en desarrollo en la médula. Sobrevivirán pocos de los proeritroblastos que comienzan su maduración eritroide.

La expansión masiva de la médula ósea altera el crecimiento y el desarrollo. Los niños presentan la facies característica de "ardilla" por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal. Puede ocurrir pérdida de peso y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides y un retraso del crecimiento importante.

La gravedad es muy variable. Son factores moduladores conocidos los que disminuyen el número (carga) de inclusiones de globina α impar. Los alelos que ocasionan defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de talasemia α reducen la gravedad clínica y con ello disminuyen la acumulación del exceso de globina α . En las talasemias β la HbF persiste en grados diversos.

Síndromes talasémicos

Las cuatro talasemias α clásicas, más frecuentes en asiáticos, son el rasgo 2 talasémico α , en el que existe delección de uno de los cuatro loci de la globina α ; el rasgo de 1 talasemia α , en el que hay pérdidas en dos loci; la enfermedad por HbH, en la que tres loci presentan delección, y la hidropesía fetal con Hb Barts, en la que la pérdida afecta a los cuatro loci. También existen formas de talasemia α sin pérdida.

Diagnóstico y tratamiento de talacemia

El diagnóstico de talasemia mayor β se hace con facilidad durante la niñez, por la presencia de anemia profunda acompañada de los signos característicos de eritropoyesis ineficaz masiva: hepatoesplenomegalia, microcitosis profunda, una imagen característica del frotis de sangre (fi g. 104-5) y mayores niveles de HbF, HbA₂, o ambas.

Los pacientes con talasemia β intermedia presentan estigmas semejantes, pero pueden sobrevivir sin hipertransfusiones de largo plazo. El tratamiento es en especial problemático debido a que varios factores pueden agravar la anemia, entre los que están las infecciones, el comienzo de la pubertad y la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo.

Las personas con rasgo talasémico α suelen tener hipocromía ligera y microcitosis, habitualmente sin anemia. Las concentraciones de HbA₂ y HbF son normales. Las personas afectadas sólo necesitan asesoramiento genético. La enfermedad por HbH es similar a la talasemia β intermedia, con la complicación añadida de que la molécula de HbH se comporta como una hemoglobina moderadamente inestable.

Anemia megaloblastica

Las anemias megaloblásticas constituyen un grupo de trastornos caracterizados por aspectos morfológicos propios de los eritrocitos que se encuentran en fase de desarrollo en la médula ósea. La médula suele ser celular y la anemia se basa en una eritropoyesis ineficaz. La causa suele ser una deficiencia de cobalamina (vitamina B12) o folato, pero en ocasiones es producida por anomalías genéticas o adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o por defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato.

manifestaciones clínicas

Muchos pacientes asintomáticos se detectan al encontrar un volumen corpuscular medio elevado en la biometría hemática sistemática. Las principales manifestaciones clínicas en los casos más graves son las de la anemia. La anorexia suele ser notable y puede haber pérdida de peso, diarrea o estreñimiento. La

deficiencia de folato o cobalamina se acompaña de glositis, queilosis comisural, febrícula en los pacientes con anemia más pronunciada, ictericia (a expensas de la bilirrubina no conjugada) e hiperpigmentación reversible de la piel con melanina. La trombocitopenia a veces origina equimosis que se agrava con la deficiencia de vitamina C o el consumo de alcohol en los pacientes desnutridos. La anemia y el recuento leucocítico bajo predisponen a las infecciones, en particular de los aparatos respiratorio y urinario. La deficiencia de cobalamina se ha vinculado con alteraciones de la función bactericida de los fagocitos.

Tratamiento

Por lo general es posible identificar cuál deficiencia vitamínica es la que causa la anemia, folato o cobalamina, y administrar sólo la vitamina apropiada.

Anomalías del metabolismo de oxidación-reducción

Deficiencia de G6PD

La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, glucosa-6 phosphate dehydrogenase) es una enzima de mantenimiento fundamental para el metabolismo de oxidación-reducción en las células aerobias. En los eritrocitos su función es aún más importante, puesto que constituye la única fuente de NADPH que defiende en forma directa a estas células a través del glutati6n (GSH) contra la lesi6n oxidativa. La deficiencia de G6PD es uno de los principales ejemplos de HA debida a la interacci6n entre una causa intracorp6scular y otra extracorp6scular, porque en la mayor parte de los casos la hem6lisis es desencadenada por un elemento ex6geno. Si bien se observa que en los individuos con deficiencia de G6PD disminuye la actividad de esta enzima en casi todos los tejidos, este fen6meno es menos pronunciado que en los eritrocitos y al parecer no tiene repercusiones cl6nicas.

La anemia hemol6tica aguda en la deficiencia de G6PD en gran parte es prevenible si se evita la exposici6n a factores desencadenantes en sujetos detectados con anterioridad. Desde luego, la aplicabilidad y la rentabilidad de la detecci6n sistemática dependen de la prevalencia de deficiencia de G6PD en cada comunidad. En los individuos con deficiencia de G6PD, el favismo se previene si se

evita el consumo de habas. La hemólisis farmacológica se previene mediante la realización de pruebas para detectar deficiencia de G6PD antes de prescribir medicamentos. En la mayor parte de los casos es posible utilizar otro fármaco.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Se trata de una anemia hemolítica crónica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular persistente sujeta a exacerbaciones recurrentes. Además de hemólisis, a menudo se acompaña de pancitopenia y clara tendencia hacia la formación de trombosis venosas. Esta tríada convierte a la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) en un trastorno clínico singular; sin embargo, cuando no se manifiestan estas tres características al inicio del cuadro clínico, el diagnóstico suele retrasarse, aunque casi siempre se establece mediante los estudios de laboratorio apropiados

De hecho, muy a menudo el problema es el diagnóstico diferencial de la anemia, ya sea sintomática o descubierta en forma accidental. Algunas veces, la anemia se acompaña desde el principio de neutropenia, trombocitopenia o ambas, lo que indica la presencia de insuficiencia medular.

Fisiopatología La hemólisis en la PNH se debe a una anomalía intrínseca del eritrocito, que lo vuelve muy sensible al complemento activado, sea activado por medio de la vía alternativa o a través de una reacción antígeno-anticuerpo. El mecanismo anterior interviene sobre todo en la hemólisis intravascular en la PNH. Este último mecanismo explica por qué la hemólisis puede exacerbarse bastante durante el curso de una infección viral o bacteriana.

Tratamiento

Hemoglobinuria paroxística nocturna

A diferencia de otras anemias hemolíticas adquiridas, la PNH puede ser un trastorno de toda la vida; antes el tratamiento era sólo paliativo y consistía en transfusiones de eritrocitos filtrados siempre que se necesitaba, lo que, para algunos pacientes era muy frecuente. Los complementos de ácido fólico (cuando menos 3 mg/día) son indispensables, y es importante medir en forma periódica el hierro sérico y

administrar complementos del mismo cuando se necesitan. Los glucocorticoides durante un tiempo prolongado no están indicados porque no se ha demostrado que repercutan en la hemólisis crónica: de hecho, están contraindicados por sus numerosos efectos secundarios peligrosos.

Al bloquear la cascada del complemento corriente adelante de C5, el eculizumab anula la hemólisis intravascular dependiente del complemento en los pacientes con PNH, lo que mejora su calidad de vida. Es de esperarse, en consecuencia, que también se anulara la necesidad de administrar transfusiones sanguíneas, lo cual sucede en 50% de los casos, en muchos de los cuales también se incrementa la hemoglobina. En los demás, la anemia sigue siendo tan pronunciada que son necesarias las transfusiones, al parecer por una hemólisis extravascular constante de los eritrocitos opsonizados por fragmentos de complemento.

Para los pacientes con el síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna anemia aplásica, está indicado el tratamiento inmunodepresor con globulina antilinfocítica (ALG o ATG) y ciclosporina A. No se ha realizado ningún estudio clínico formal, pero este método ha ayudado a reducir la trombocitopenia y la neutropenia cuando éstos son los problemas principales. Por el contrario, tiene poco efecto inmediato sobre la hemólisis.