

Terapéutica

Por ANDREAS KILLANDER

(Investigador asociado en Pediatría de la
Universidad de Uppsala)

El tratamiento de las anemias hemolíticas es principalmente empírico y se halla basado sólo en pequeña extensión en los resultados obtenidos con los métodos de diagnóstico especializados y refinados que tenemos a nuestra disposición. Independientemente de la etiología de la alteración hemolítica, uno o más de los tres principales métodos de tratamiento han de ser empleados. Estos métodos comprenden las transfusiones sanguíneas, el tratamiento con ACTH o Cortisona y la esplenectomía.

Las transfusiones pueden ser salvadoras de la vida en pacientes con destrucción rápida de sangre y anemia grave. A veces la presencia de autoanticuerpos hace difícil el "matching" de la sangre. La sangre del paciente deberá ser por tanto genotipada antes de la primera transfusión y la especificidad de sus anticuerpos determinada a ser posible. Excepto en casos de emergencia, las transfusiones de sangre deberán ser restringidas a los pacientes para los cuales ningún otro tratamiento es posible. La meta no consistirá en lograr un nivel de hemoglobina tan cerca como posible del normal, sino mantener al paciente a la menor concentración de hemoglobina que pueda ser tolerada sin sufrimiento. Este nivel varía para diferentes pacientes y diferentes edades.

Un nivel de hemoglobina de cerca de 7% parece ser suficiente en la mayoría de los niños. Una terapéutica con grandes transfusiones deprime la actividad de la médula ósea y aumenta el riesgo de subsiguientes reacciones transfusionales debido a la iso-inmunización y a la larga también de hemosiderosis y hemocromatosis. Por la misma razón la terapéutica férrica deberá ser restringida a menos que haya evidencia de déficit de hierro, lo cual es raramente el caso en la anemia hemolítica.

En recién nacidos con anemia hemolítica congénita el acúmulo de hemoglobina se vuelve a veces tan excesivo como para requerir ex-sanguino-transfusión. La indicación de este procedimiento depende mucho más del grado de hiperbilirrubinemia que del nivel de hemoglobina.

El efecto beneficioso de la cortisona y sus derivados y del ACTH en cierto número de enfermedades de la sangre es ahora bien reconocido, pero el modo de acción de estas hormonas no ha sido clarificado aún. Se halla más allá de los límites de este artículo el tratar de evaluar las evidencias en pro y en contra de las diferentes explicaciones que han sido emitidas. Baste decir que hay cierta evidencia de que la cortisona puede suprimir la producción de anticuerpos. No ha sido demostrado efecto al-

guno sobre los anticuerpos circulantes. Las dosis iniciales deberán ser altas, y equivalentes a 300-400 mg. de cortisona en el adulto. Esto corresponde a 60-80 mg. de prednisona, que es en el momento actual la preparación más generalmente usada. El tratamiento deberá ser continuado hasta que la tasa de hemolisis disminuya, y luego ser gradualmente reducido hasta la menor cantidad necesaria para mantener la enfermedad bajo control. Si no hay efecto dentro de dos semanas es improbable que la droga haga efecto en lo adelante. Es dudoso si la ACTH pueda ser de valor cuando falla la cortisona.

El bazo es generalmente considerado importante desde dos puntos de vista: 1) es una de las fuentes de anticuerpos, y 2) elimina los hematíes dañados, esferocíticos y sensibilizados de la circulación, siendo esta última función con mucho la más importante en la anemia hemolítica. Después de la esplenectomía en pacientes con anemia hemolítica autoinmune poca o ninguna alteración en los aspectos serológicos tiene lugar de modo general. En casi todos los pacientes la esplenectomía da por resultado cierto descenso de la tasa de hemolisis. Si, sin embargo, la tasa de hemolisis antes de la operación excede grandemente a los poderes de compensación del paciente, una pequeña mejoría en el promedio de vida de los hematíes después de la esplenectomía puede ser de poco beneficio clínico. Por otra parte, si se puede lograr equilibrio entre la destrucción y la formación de glóbulos, la extirpación del bazo puede conducir a una mejoría significativa. Es difícil o imposible predecir el resultado de la esplenectomía en esos casos. El conteo de superficie del cromo radioactivo sobre el bazo y el hígado puede suministrar una guía útil. Una radioactividad alta en el bazo comparada con la del hígado indica destrucción preferencial de los hematíes en aquél

órgano. Este hallazgo va usualmente asociado a un resultado favorable de una esplenectomía subsiguiente. Una baja radioactividad esplénica relativa ha sido hallada en muchos pacientes que subsiguientemente fallaron en responder a la esplenectomía. Sin embargo, no hay todavía información suficiente disponible para garantizar la conclusión de que todos los pacientes con baja acumulación relativa de radioactividad en el bazo fallen en responder a la esplenectomía.

En la anemia hemolítica secundaria a otras enfermedades, la esplenectomía puede ser de valor en casos selectos. El riesgo de complicaciones post-operatorias en este grupo es alto y el efecto es a menudo de valor dudoso.

Esto nos conduce a considerar otras posibles contraindicaciones de la esplenectomía: se sabe que la agenesia del bazo puede estar asociada a un aumento en la susceptibilidad a la infección y en 1952 reportaron King y Schumacker la ocurrencia de infecciones fatales en cinco niños que habían sido esplenectomizados por debajo de los 6 meses de edad. Desde entonces los reportes de otras clínicas han dado apoyo a estas observaciones. Resultados contradictorios, sin embargo, han sido también reportados: en un reciente artículo bien documentado Robinson y Sturgeon informan sobre su experiencia en 110 niños esplenectomizados seguidos durante un promedio de 6 años, dividiendo ellos sus casos en dos grupos: el primero comprendía 63 pacientes considerados como no predispuestos a las infecciones y de entre ellos un lactante de 4 meses en el momento de la esplenectomía tuvo una meningitis de la cual se recuperó. El segundo grupo incluyó pacientes con una variedad de alteraciones primitivas que se creyó predisponían a la infección. En este grupo de 47 pacientes, 12 tuvieron infecciones severas después de la operación, y de estos re-

sultados y de los hallazgos recientemente reportados por otros autores es evidente que la esplenectomía conlleva un riesgo muy pequeño de infecciones post-operatorias cuando se realiza después de los 6 meses de edad para las indicaciones generalmente aceptadas de: ruptura traumática del bazo, esferocitosis hereditaria y púrpura trombocitopénica idiopática, y puesto que no puede excluirse completamente la posibilidad de que la esplenectomía a temprana edad puede conllevar algún pequeño peligro, parece razonable posponer la operación hasta los 6 y probablemente los 12 meses de edad.

En 1955 publicó Dameshek sus observaciones de exacerbación del lupus eritematoso después de esplenectomía por púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica autoinmune. Este reporte originó una discusión muy controvertida que aún hoy está en vigor, aunque parece que la mayoría de los autores en este campo no comparten la opinión de Dameshek a este respecto. y en efecto se ha reportado que la anemia hemolítica en caso de lupus eritematoso declarado responde favorablemente a la esplenectomía.

Observando la lista impresionante de las distintas alteraciones hemolíticas es obvio que no hay terapéutica efectiva disponible para la mayoría de ellas y deberíamos por lo tanto restringir nuestro comentario a solo algunos de estos estados: la anemia hemolítica asociada a infecciones virales por ejemplo, a la neumonía atípica primaria y a la mononucleosis puede ser severa, pero es siempre una enfermedad auto-limitada, pudiendo ser utilizadas las transfusiones durante la fase peligrosa a fin de sostener al paciente. La prednisona ha sido empleada con buenos resultados y sin ninguna agravación de la infección viral.

Los resultados más halagadores de la esplenectomía se obtienen en la esfero-

citosis hereditaria, y son tan consistentemente favorables que un fallo terapéutico indica: o bien que el diagnóstico inicial era erróneo o que había bazos accesorios presentes. Es difícil hacer una recomendación específica con respecto al tiempo óptimo para realizar la esplenectomía. Ictericia, presencia de cálculos biliares y anemia que requiera transfusiones regulares pueden ser consideradas como indicaciones absolutas en cualquier edad. A menos que la enfermedad del paciente se halle completamente compensada y aquél libre de síntomas, sería juicioso extirpar el bazo antes de los 7-9 años de edad, después de lo cual la incidencia de cálculos biliares ha sido reportada como de frecuencia cada vez más creciente. En la anemia hemolítica no esferocítica congénita los córticoesteroides no ejercen efecto alguno y algunos casos obtienen beneficio de la esplenectomía.

En la talasemia mayor la esplenectomía ha sido reportada como que disminuye las necesidades de transfusión en casos selectos. Los pacientes afectados de "sickle cell" anemia parecen derivar regularmente poco beneficio de la esplenectomía. La anemia hemolítica autoinmune establece los más difíciles problemas con respecto al tratamiento, siendo el objetivo del mismo en este estado el mantener al paciente con vida hasta que ocurra una remisión temporal o duradera, habiéndose demostrado en numerosas series de casos como las de Dacie y asociados en Londres y las del grupo de Dausset en París, en que la tasa de curaciones es de cerca del 50%.

Desafortunadamente, es imposible poder predecir qué pacientes son los que van a recuperarse. La estrategia terapéutica consiste en tratamiento inicial con altas dosis de prednisona o de ACTH y si el paciente falla en responder, o si hay complicaciones o contrain-

dicaciones para esta terapéutica, deberá considerarse entonces la esplenectomía. Como antes se mencionó, la investigación de la acumulación de cromo radioactivo en el bazo y en el hígado es deseable pero no de importancia decisiva para determinar si la esplenectomía debe o no ser realizada. Si ésta resulta infructuosa, la prednisona o el ACTH pueden ser intentados de nuevo y si fallan una vez más, lo cual es probable, el paciente se halla entonces en una triste situación, quedando solo las transfusiones de sangre, que en esta fase se complican frecuentemente con reacciones, aunque éstas pueden reducirse con el uso de hematíes lavados concentrados en lugar de sangre total. Aunque el pronóstico para estos pacientes es malo, no es sin embargo desesperado, habiendo siempre la oportunidad de que la enfermedad "muerá" antes que el paciente.

TABLA 1. CLASIFICACION DE LOS PROCESOS HEMOLITICOS

Defectos intracorporales

Esferocitosis hereditaria.

Eliptocitosis hereditaria.

Anemias hemolíticas hereditarias no esferocíticas.

Anemia congénita a cuerpos de Heinz.

Anemia hemolítica congénita asociada con porfiria.

Esferocitosis esporádica congénita asociada con trombocitopenia hipoplástica y malformaciones congénitas.

Picnocitosis infantil?

Talassemia.

Hemoglobinopatías.

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Causas extracorporales

Anemias hemolíticas causadas por isoaglutininas.

Enfermedad hemolítica del recién nacido.

Transfusiones incompatibles (anti A, anti B, anti Rh, etc.)

Anemias hemolíticas idiopáticas.

Anticuerpos demostrables (anemias hemolíticas auto-inmunes).

Sin hallazgo de anticuerpos.

Anemias hemolíticas sintomáticas.

Leucemia, linfomas malignos, ósteopetrosis, lupus eritematoso diseminado, púrpura trombótica trombocitopénica, cirrosis del hígado.

Anemias hemolíticas causadas por infección.

Malaria, neumonía a virus, mononucleosis infecciosa.

Anemias hemolíticas causadas por agentes químicos.

Fenilhidrazina, naftalina, anilina, plomo, sulfanilamida, vitamina K, etc.

Combinación de factores intra y extra corporales

Agentes químicos: primaquina, naftalina, sulfanilamida (vitamina K).

Agentes vegetales: fava bean.

TABLA 2. SUMARIO DE LAS INVESTIGACIONES A REALIZAR EN UN PACIENTE EN QUE SE SOSPECHE ANEMIA HEMOLITICA

(Modificación del de De Gruchy, 1958)

Antecedentes

Edad al comenzar los síntomas.

Raza.

Ictericia.

Color de la orina y de las heces.

Crisis.

Colelitiasis.

Antecedentes familiares.

Síntomas sugestivos de alteraciones causativas de anemias hemolíticas adquiridas sintomáticas.

Drogas.

Examen físico

Ictericia, esplenomegalia, hepatomegalia.

Desarrollo general, estatura, facies, presencia de anomalías congénitas, ul-

ceración o pigmentación de las piernas (anemias hemolíticas hereditarias).

Signos de alteraciones causativas de anemias hemolíticas adquiridas sintomáticas, especialmente hipertrofia de ganglios linfáticos y púrpura.

Investigaciones especiales

A. Investigaciones esenciales en todos los casos

Examen completo de sangre, con especial referencia a:

Morfología de los glóbulos rojos en una extensión de sangre bien tomada y bien coloreada (notar especialmente: esferocitosis, auto-aglutinación, fragmentación, cuerpos de inclusión).

Conteo de reticulocitos.

Determinación de la bilirrubina sérica.

Resistencia osmótica.

Prueba de Coombs directa.

Examen de orina para investigar urobilinógeno, hemoglobina, hemosiderina.

B. Investigaciones complementarias requeridas en ciertos casos

Determinación del urobilinógeno fecal.

Medición del promedio de vida de los hematíes con Cr⁵¹ (o DFP³²) combinada con conteo de superficie sobre hígado y bazo.

Medición de la destrucción de hematíes con monóxido de carbono.

Autohemolisis después de la incubación, con o sin adición de glucosa (anemias hemolíticas hereditarias esferocíticas y no esferocíticas).

Resistencia osmótica después de la incubación (esferocitosis hereditaria).

Examen del plasma para investigar hemoglobina y metahemalbúmina.

Determinación de la concentración de haptoglobinas.

Radiografía de cráneo, manos y huesos largos (anemias hemolíticas hereditarias).

Prueba de falciformación (anemias drepanocitos).

Pruebas para tipos anormales de hemoglobina (anemias hemolíticas hereditarias):

a) electroforesis en papel, starch block o agar gel.

b) cromatografía.

c) técnica de desnaturalización por álcalis.

Investigación de los familiares (anemias hemolíticas hereditarias).

Examen de los hematíes para investigar metahemoglobina y sulfahemoglobina (anemia hemolítica química).

Preparaciones para cuerpos de Heinz (anemia hemolítica química).

Aglutininas "frías" y aglutininas "calientes" del suero (anemias hemolíticas adquiridas).

Investigaciones para demostrar la etiología en caso de anemia hemolítica adquirida sintomática, especialmente células L-E y biopsia ganglionar.

Prueba de Wassermann (hemoglobinuria fría paroxística: N. B. falsas positivas en anemias hemolíticas adquiridas).

Prueba de Donath-Landsteiner (hemoglobinuria fría paroxística).

Prueba del suero acidificado de Ham (hemoglobinuria nocturna paroxística).

TABLA 3.—CARACTERÍSTICAS DE LOS AUTO-ANTICUERPOS DE LA ANEMIA
HEMOLÍTICA ADQUIRIDA
(Según Dacie, 1959)

	Anticuerpos de tipo "caliente"	Anticuerpos de tipo "frío"
Naturaleza		
Movilidad electroforética	r-globulina	r-globulinas (¿B-globulinas
Constante de sedimentación	S ^{20,w} 7	S ^{20,w} 16-19
Clase de anticuerpo		
Completo (aglutinante) o incompleto (no-aglutinante)	Usualmente incompleto	Completo
Potencialidad hemolítica	No hemolisa los hematíes normales o tripsinizados o los hematíes PNH	Hemolisa los hematíes normales (a veces solo a un pH 6.5-7.5 los h. tripsinizados y los PNH
Reacción antiglobulina		
Presencia de prozona		
	Frecuente	No prozona
Efecto del pH del suero del paciente		
	Poco efecto	Agglutinación generalmente aumentada a un pH 6.5-7.5
Efecto de calentar el suero del paciente a 56° C.		
	Poco efecto	Inhibición completa de la aglutinación
Efecto de agregar —globulina al suero anti-globulina		
	Inhibición por cantidades pequeñas de —globulina	No inhibición con pequeñas cantidades de r-globulina
Rango térmico promedio de los anticuerpos		
	Máximos a 37° C. aproximadamente	No activos a 37° C; activos precisamente a 28-32° C; actividad muy aumentada al enfriamiento por debajo del 28° C.
Especificidad de los anticuerpos		
	"No específicos" generalmente; anti Rh plus "no específico" ocasionalmente; anti Rh solo u otras especificidades: raras.	"No específicos" Anti-I

TABLA 4

Partes sub-celulares	Función principal	Presencia en el eritrocito maduro
Núcleo	Fuente de formación genética (de DNA)	—
Mitocondria	Producción de energía (ATP) por oxidación	—
Microsomas	Síntesis de proteínas (enzimas)	—
Fración sobrenadante	Glucólisis hasta (ácido pirúvico) y ácido láctico Metabolismo de la purina y la pirimidina	+