

11227.

201-22

Estudio Preliminar
de
Vida Media de
Eritrocitos en
Anemias Hemolíticas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VoBo

7

VoBo
V3 2500
Munoz



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N T R O D U C C I O N

Galeno, en el año de 150, describió a un paciente con ictericia después de mordedura de víbora, - relatando que la ictericia en este caso no era debido a enfermedad hepática sino de origen esplénico.

En 1890 y 1893 Wilson y Stanley describieron, en 6 miembros de una familia, una enfermedad caracterizada por esplenomegalia, ictericia y predisposición - a la litiasis vesicular. Seguramente la enfermedad descrita por estos autores es lo que se conoce como esferocitosis hereditaria.

Hayem, en 1898 y más tarde Widal, Abrami, - Brulé en 1909, destacaron que mientras que la anemia hemolítica congénita clásica, descrita por Minkowski y Chauffard con frecuencia causaban pocos síntomas; existía otro tipo, al que consideraban adquirida que frecuentemente se asociaba a anemia severa.

La existencia de anemia hemolítica congénita en contraste con la adquirida, fué claramente establecida por Dameshek y Schwartz, quienes demostraron la presencia de hemolisinas anormales en la sangre de los

pacientes con anemia hemolítica aguda y mostraron que la esferocitosis y el aumento de la fragilidad osmótica, se pueden desarrollar tanto durante el curso de esta anemia en el hombre, como en la anemia hemolítica producida experimentalmente en los animales.

Entre 1930-50 , se describieron varios casos de anemia hemolítica congénita que diferían de la esferocitosis hereditaria clásica , en que no presentaban esferocitosis , la fragilidad osmótica era normal y la esplenectomía no era terapéutica beneficiosa. Crosby y Kaplan , aplicaron a estos casos , el término de anemia hemolítica congénita no esferocítica. Carson y colaboradores descubrieron déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, en pacientes con anemia hemolítica congénita no esferocítica tipo II, existiendo una deficiencia de una enzima glucolítica específica en los glóbulos rojos.

La anemia hemolítica ha sido reconocida -

desde los principios de este siglo, considerando la hemólisis como un acortamiento de la vida media del eritrocito. Aunque estas condiciones de hemólisis son clínicamente marcadas por un principio agudo, por cuanto a la destrucción del eritrocito en contraste de la historia crónica de hemólisis. La anemia hemolítica congénita y la de tipo adquirido fueron claramente separadas por estudios recientes empleando la medición de la vida media de eritrocitos.

C L A S I F I C A C I O N

La clasificación de las anemias hemolíticas ha sido múltiple , pero ninguna completa. Se considera entre una de las mas satisfactorias la que comprende dos grupos:

- 1) Defectos intrínsecos del eritrocito
- 2) Defectos extracorpúsculares.

1.- DEFECTOS INTRISECOS DEL ERITROCITO

En general estos defectos reflejan anomalías de la membrana del eritrocito, enzimáticas, de síntesis de la globina.

A.- Defectos de membrana del eritrocito

- a) Esferocitosis. Microesferocitos en sangre periférica, aumento en la permeabilidad del sodio, deformación y pérdida de la moldeabilidad.
- b) Eliptocitosis. Se encuentran células ovales.
- c) Estomatocitosis. Eritrocitos con muescas
- d) Acantocitosis. Eritrocitos espiculados
- e) Déficit de lecitina colesterol aciltransferasa
- e) Transferencia defectuosa de ácidos grasos fosfolípidos.

B.- Déficit de enzimas

- a) Piruvato quinasa. Es el más común en este tipo de anemias hemolíticas.
- b) Déficit de hexoquinasa. Esta enzima actúa en el primero de los pasos en la secuencia glucolítica.
- c) Déficit de glucosa fosfato isomerasa. Con destrucción selectiva de reticulocitos en el bazo.
- d) Déficit de fosfofructoquinasa. Este déficit no sólo compromete los eritrocitos, sino también leucocitos, líquido cefalorraquídeo y fibroblastos.
- e) Déficit de 2,3, difosfogliceromutasa. La 2,3, difosfogliceromutasa desempeña un papel muy importante en la afinidad con el oxígeno.
- f) Déficit de fosfoglicerato quinasa. El fosfoglicerato quinasa actúa en el paso de la regeneración del ATP.
- g) Déficit de deshidrogenasa láctica. Al parecer sin anemia clínica.

- h) Déficit de enolasa y aldolasa
- i) Déficit de adenilatoquinasa
- j) Déficit de ribosafosfato pirofosfoquinasa
- k) Déficit de adenosintrifosfatasa
- l) Déficit de gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa
- m) Déficit de glutatión reductasa
- n) Déficit de glutatión peroxidasa
- o) Déficit de glutatión sintetasa
- p) Déficit de glutamíl cisteinsintetasa

C.- Defectos en el metabolismo de la globina

- a) Enfermedad por hemoglobina inestable. Autosómica dominante , cuerpos de Heinz, - en individuos heterocigotos.
- b) Drepanocitosis. Autosómica recesiva , hemoglobina HbSS, anemia crónica con predisposición a formar trombos.
- c) Otras hemoglobinopatías homocigotas . CC, DD, EE.
- d) Talasemia mayor . Autosómica recesiva, células - en blanco de tiro, microcitos.

Talasemia menor. Células en blanco de tiro, mi
crocitos hipocrómicos.

- e) Enfermedad por hemoglobina H. Los hallazgos clí-
nicos son semejantes a la tala-
semia intermedia.
- f) Enfermedad heterocigotas dobles. Enfermedad por
hemoglobina Sc.

II DEFECTOS EXTRACORPUSCULARES

A.- Asociada a anticuerpos

- a) Transfusión de sangre incompatible
- c) Enfermedad hemolítica del recién nacido
- d) Anemia hemolítica autoinmune debido a anticuerpos
de reacción en caliente
- e) Autoinmune secundaria. Asociada a leucemia lin -
focítica crónica , linfoma de -
Hodgkin, tuberculosis, sarcoidosis
y collagenopatías
- f) Hipersensibilidad a drogas
- g) Autoinmune debido a anticuerpos de reacción al -
frío: enfermedad por criohemaglutininas, enfer -
medad paróxistica al frío.

B.- Asociada a infecciones

- a) Malaria
- b) Toxoplasma
- c) Cl. Welchi
- d) Estreptococos hemolíticos
- e) Estafilococos
- f) Salmonella
- g). Leishmaniasis

C) Asociada a químicos

- a) Arsénico
- b) Plomo
- c) Inyección de agua bidestilada intravenosa
- d) Uso de grandes volúmenes de irrigación durante las
prostatectomías

- e) Fenotiazinas
- f) Naftaleno
- g) Sulfonas
- h) Sulfonamidas
- i) Paraaminosalicilato
- j) Anilina
- k) hidroxilamina
- l) Cloratos.

D.- Anemias hemolíticas traumáticas

- a) Prótesis valvulares
- b) Síndrome úremico hemolítico
- c) Coagulación intravascular diseminada
- d) Rechazo de injertos

C.- Por hiperesplenismo . Cualquier tipo de esplenomegalia causa citopenias principalmente trombocitopenias, la causa mas frecuente es la hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática

D.- Hemoglobinuria paroxística nocturna. Gran sensibilidad a hemólisis debido al complemento

E Misceláneos

- a) Hepatopatías
- b) Nefropatías
- c) Desórdenes inflamatorios
- d) Agentes físicos.

D I A G N O S T I C O

- 1.- Anemia con reticulocitosis sin evidencia de sangrado
- 2.- Disminución del hematocrito más de 3 a 4 % - por semana sin evidencia de sangrado
- 3.- Aumento de reticulocitos más del 7%
- 4.- Aumento de bilirrubinas séricas a expensas - de la indirecta
- 5.- Haptoglobinas disminuidas o ausentes
- 6.- Deshidrogenasa láctica aumentada o variable
- 7.- Metemalbúmina positiva
- 8.- Hemopexina normal disminuida o ausente
- 9.- Prueba de Ham
- 10.- Prueba de Coombs
- 11.- Frotis de sangre periférica con:
Policromatofilia, anisocitosis, poiquilocitosis, aumento de reticulocitos en sangre circulante, esferocitosis, eliptocitosis, acantocitosis, esquisocitosis, eritrocitos granulosos, eritrocitos en inclusión
- 12.- Médula ósea : Hiperplasia eritroide
- 13.- Vida media de eritrocitos. Acortada

PRUEBA DE COOMBS

(PRUEBA ANTIGLOBULINICA)

El desarrollo de esta técnica en el campo de la inmuno hematología ha encontrado aplicación amplia en todos los campos de la inmunología.

Los anticuerpos recubren con frecuencia a los eritrocitos, pero no forman malla necesaria productora de aglutinación . Un ejemplo típico es el anticuerpo dirigido a los determinantes de Rh sobre los eritrocitos humanos. Sin embargo, la adición de un antisuero antiglobulina producido en una especie heterología, por ejemplo, anti-gamma humana o de conejo, produce marcada aglutinación; por lo tanto la prueba antiglobulínica o prueba de Coombs se usa principalmente para identificar cantidades subaglutinantes o no aglutinantes de anticuerpos antieritrocito de cualquier molécula de gamma globulina. Sin embargo, pueden emplearse también reactivos de Coombs más-

específicos dirigidos a las clases de inmunoglobulinas específicas, por ejemplo pueden usarse también anti IgG, anti IgA o dadas anti L, para identificar inmunoglobulinas fijadas a la célula. Los llamados reactivos de Coombs no gamma que están dirigidos contra diversos componentes del complemento, por ejemplo C3, C4, pueden producir también la aglutinación eritrocítica, en el caso de enfermos con anemia hemolítica autoinmune, en algunos enfermos con este trastorno, sólo los componentes del complemento son fijados al eritrocito y la reacción antiglobulínica clásica resulta negativa. La prueba directa de Coombs identifica gamma globulinas o algunas otras proteínas del suero que se han adherido a los eritrocitos provenientes directamente de algún individuo sensibilizado.

La prueba indirecta de Coombs es una reacción de dos etapas para identificar anticuerpos incompletos en el suero de algún paciente. El suero en cuestión se incuba primero con los eritrocitos -

de prueba y luego los eritrocitos recubiertos por el supuesto anticuerpo , son aglutinados por un suero antiglobulinico de Coombs.

Por lo tanto fué la introducción de la prueba antiglobulina dentro de la inmunopatología que enfocó la atención sobre la posibilidad de este mecanismo inmune fuera comprometido en la patogénesis de desórdenes autoinmunes. Durante los 15 a 20 años últimos avances en serología e inmunología han permitido reconocer un gran número de desórdenes que comprometen a los eritrocitos.

Aunque los factores causantes de la formación de auto anticuerpos eritrocitarios permanecen oscuras , hay evidencia que estos anticuerpos tienen verdadera auto especificidad, esto es, ellos parecen tener reacción con determinantes nativos de la membrana del eritrocito humano.

La mayor aplicación de la prueba de Coombs es en el campo de: tipificación de los eritrocitos, evaluación de enfermedad hemolítica del recién nacido, en el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.

En la cuarta Asamblea General del Comité Internacional para estandarización en Hematología, la cual en el undécimo Congreso Internacional de Hematología, efectuado en Sydney, Australia 1966, estableció: un panel de Aplicaciones - Radioisótopas para el diagnóstico en Hematología. El panel comprendió, la Agencia Internacional - Atómica de Energía; N.I. Berlin, Estados Unidos; - J.G. Earnise, Noruega; L Garby, Suecia; M. Lee, - República de Corea; H. Heimpel , Alemania Fede - ral; P. McIntyre , Estados Unidos; Y. Najean, -- Francia. El panel tuvo su reunión inaugural en - 1967 en Londres, ahí se decidió se efectuó el - primer ensayo sobrevida del eritrocito.

Subsecuentemente el Comité se reunió en - tres ocasiones en Nueva York, Viena, bajo los - auspicios de la Agencia Internacional de Energía Atómica y en Bethesda bajo los auspicios del - Instituto Nacional de la Salud, efectuándose en - sayos con la sobrevida de células rojas.

CROMO RADIOACTIVO

Cr. 51

El Cr. 51, utilizado como marcador al azar en eritrocitos para medir la sobrevivencia de éstos, fué utilizado por primera ocasión en el año de 1950; usándose como cromato, penetra al eritrocito y forma un catión trivalente, el cual se une a la hemoglobina.

Cuando el cromo es inyectado éste se elude lentamente por la circulación unido a la hemoglobina, cuando los eritrocitos llegan al bazo sitio de mayor destrucción de éstos, se deposita el cromo y de este sitio el cromo vuelve otra vez a eludirse lentamente; motivo por el cual el bazo es el órgano que mas sufre radiación.

TECNICA DE VIDA MEDIA DE ERITROCITOS
REALIZADA EN EL PRESENTE ESTUDIO

Esta técnica está siendo utilizada en el Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos", sitio donde fué realizado el presente estudio.

- 1.- En una jeringa con 1 ml. de ácido cítrico dextrosa o en su defecto heparina , se colectan 5 ml. - de sangre del paciente
- 2.- La muestra se centrifuga a 1000-1500 revoluciones por minuto, durante 10 a 15 minutos
- 3.- Al terminar se retira el sobrenadante
- 4.- Se le añade a la mezcla 250 microcuries de Cr. 51 después de añadirle 1 ml. de ácido áscorbico
- 5.- Al terminar de rotar se le inyecta al paciente
- 6.- A los 15 minutos después de la inyección se le toma una muestra de 1 ml. de sangre de una vena diferente por la cual se le inyectó el radionúclido
- 7.- Se cuenta la muestra en el contador de pozo
- 8.- En este momento se puede tomar un gamagrama esplénico

- 9.- Se cita al paciente al día siguiente, y -
después cada tercer día, durante los cuales
se le toma una muestra de 1 ml. de sangre -
que se cuenta en cada ocasión. Esto se rea-
liza hasta que el número de cuentas inicial
se reduce a la mitad
- 10.- Se grafica el número de cuentas contra el-
número de días en papel semilogarítmico. -
El día en que el número de cuentas inicial
disminuye a la mitad, es aproximadamente -
la vida media de los eritrocitos.

La sobrevida del cromo, marcador al -
azar, utilizado en esta técnica, es corta así-
como su elución , reportándonos como valores -
normales de vida media de eritrocitos de -

12- 18 días.

OTRAS TECNICAS SOBRE VIDA MEDIA DE
ERITROCITOS

1.- Midiendo la velocidad de catabolismo del hem

a) Estudios ferrocinéticos

2.- Marcadores

A) Cohorte

a) Metionina Se 75

b) Hierro

c) Glicina marcada con N 15, Cl 4, H3

d) Diisopropilflurofosfato no radiactivo

B) Azar

a) Aglutinacion diferencial

b) Cromo 51

c) Cianato Cl4

La ventaja que tiene los medios de mar-
cación al azar sobre los de cohorte , es que la -
sobrevida del eritrocito se determina en un tiempo
menor.

Nombre: RUIZ PINEDA GUADALUPE. Inició su padecimiento en 1981, con fiebre, palidez generalizada e ictericia. Se le reportó al inicio una hemoglobina de 7.5, hematocrito de 26 y reticulocitos de 7.4%

Edad	4 años
Sexo	femenino
Hemoglobina actual	11.1
Hematocrito	33
Coombs	negativo

Frotis de sangre periférica: Esferocitosis de 25%, anisocitosis, poiquilocitosis

Médula ósea: Celularidad ligeramente aumentada a expensas de serie eritroide, gran número de normoblastos

Vida media de eritrocitos 7 días

Tratamiento actual: sulfato ferroso.

Nombre: BAHENA SANTANA MARGOT.- Inicio su padecimiento en el año 1979, con datos clínicos de anemia, reportándosele una hemoglobina de 7.5, con hematocrito de 20, reticulocitos de 12.9

Edad	33 años
Sexo	femenino
Hemoglobina actual	10
Hematocrito	30
Bilirrubina directa	0.4
Bilirrubina indirecta	.52
Bilirrubina total	0.56
Coombs directo	positivo
Esplenectomizada	1979

Protis de sangre periférica: Eritrocitos con coloración y tamaño normales, policromatofilia ++, serie blanca y plaquetas respetadas

Médula Osea : Hiperplasia +, con hiperplasia normoblástica.

Vida media eritrocitos	9 días
Tratamiento actual	Prednisona-inmuran

Nombre.- ZAVALZA GARCILAZO NYDIA ODETE. Ini -
 ció su padecimiento en el año de 1981
 con datos de anemia aguda. Reporte -
 del laboratorio hemoglobina 3, hema-
 tocrito 11, reticulocitos 19.4%

Edad	19 años
Sexo	femenino
Hemoglobina actual	10.4
Hematocrito	32
Bilirrubina directa	0.7
bilirrubina indirecta	1.7
reticulocitos	2 %
Coombs	positivo

Frotis de sangre : Poiquilocitosis , con hipocro -
 mía +++, y anisocitosis

Médula ósea : Celularidad aumentada por se -
 rie roja y serie mieloide res -
 petada

Vida media eritrocitos: 16 días.

Otros estudios:

IgG 2920

IgA 304

IgM 132

Células L.E negativas

Tratamiento . Prednisona

Nombre. LUNA CHAVEZ ESPERANZA. Inició su cuadro -
 niento en 1978, con ictericia y palidez-
 generalizada, el laboratorio reportó una
 hemoglobina de 7.2, hematocrito de 25 -
 bilirrubinas indirecta 2.3, reticuloci -
 tos 14.6

Edad	60 años
Sexo	femenino
Hemoglobina actual	10.8
Hematocrito	33
Coombs	positivo

Anticuerpos antieritrocitos. positivos

Frotis sangre. Poiquilocitosis, leucocitos norma
 les, hipocromía +++, anisocitosis

Médula ósea: Hiper celularidad +, a expensas de
 serie roja, normoblastos aumenta
 dos.

Enfermedad asociada: Diabetes mellitus.

Vida media de eritrocitos 9 días

Otros estudios	
IgG	1200
IgA	130
IgM	330

Tratamiento : Prednisona

Nombre. ESCALANTE GÓMEZ NELLY.- Inició su padecimiento en 1979, diagnosticada en el Hospital "Darío Fernández" donde se efectuó esplenectomía en 1980, fué referida en el año 1982 al Hospital "López Mateos" para su control.

Edad	29 años
Sexo	femenino
Hemoglobina actual	14.6
Hematocrito	45.8
Bilirrubina directa	0.4
Bilirrubina indirecta	0.3
Coombs directo	positivo
Reticulocitos	2%
Vida media de eritrocitos	9.5
Otros estudios	
IgG	1190
IgA	240
IgM	264

Tratamiento actual.- Sin medicamentos

CONCLUSIONES.

En un inicio la sobrevida de los eritrocitos fué utilizada identificar la anemia hemolítica con -
génita de la adquirida, pero se ha comprobado su uso
tanto en anemias hemolíticas intrínsecas como ex --
trínsecas.

Observamos en el presente estudio, que por -
medio de la sobrevida de eritrocitos se obtuvo una -
estimación de la destrucción eritrocitaria y utilizán
dose como monitor para evaluar esplenectomía. También
como pronostico, ya que cuando la vida media de eritro
citos está por arriba de 12 días hay comunmente poca -
anemia, si la capacidad de producción de eritrocitos -
está intacta, en casos de anemia severa la vida media
de eritrocitos puede estar de 1 día o por abajo de --
este tiempo. Fué utilizada en este estudio también -
para instituir tratamiento médico ya que observa -
mos buena respuesta y en ocasiones corrección satis-
factoria de la anemia.

El presente estudio deberá continuarse -
la monitorización de vida media de eritrocitos, -
ya que los pacientes están recibiendo tratamiento -
y es conveniente observar si la vida media de eri -
troцитos en nuestros pacientes se ha modificado.

B I B L I O G R A P H I A

- 1.- Crosby W.H. Hereditary non spherocytic hemolytic anemia. Blood 5: 233, 1950
- 2.- Valentine W.N. et al: A specific erythrocyte - glycolytic enzyme defect (pyruvate kinase) - in three subjects with congenital non-spherocytic hemolytic anemia. Trans. Assoc. Am. Physicians 74:100,1961, Blood 18:784.1961
- 3.- Kostinas JE : Simplified autohemolysis for routine clinical use . Am. J Clin.Pathol. 45:629 1962
- 4.- Schlosser LL et al: Radioactivity over the spleen and liver following the transfusion of chromium 51 label erythrocytes in hemolytic anemia. J. Clin Invest. 36:1470, 1957
- 5.- Pearson A The binding of chromium 51 to hemoglobin. Blood 22:218 , 1963
- 6.- International Committee for Standardization in Hematology. Recommended methods for radioisotope red cell survival studies . Blood 38:378, 1971

- 7.- Knysznski A; Danon D; Mahane I; Rachmilewitz
 Phagocytosis of nucleated and mature beta -
 thalassaemic red blood cells .Br.J.Haematol.
 1979 oct.34(2) :251-5
- 8.- Gaetani G.F. ; Marenic C; Salviddio E. Ga -
 lindo S. Pavisno: erythrocyte metabolism -
 during haemolysis and reticulocytosis . Eng.
 Br.J Haematol. 1979 Sep;43 (1) :39-48
- 9.- Cazzola W; Alessandrino P; Barosi G;Morandi-
 S; Quantitative evaluation of the mechanisms
 of the anaemia in heterozygous beta thalassa-
 mia .Scand.J. Haematol 1979, agus;23(2): 107-14
- 10.-Woodruff AW. Ansedell Ve; Pettitt Le. Cause of
 anaemia in malaria. Lancet 1979 19 may;1 (8125:
 1055-7
- 11.- Wazewska -Czyzwska M; Gumi:Nska M. Congenital-
 non spherocytic haemolytic anaemia variants -
 with primary and secondary pyruvate kinase -
 deficiency .Br. J. Haematol 1979 Jan ;41:115-24

- 12 Flynn Tp; Johnson Gj.; Allen DW. Mechanisms of decreased erythrocyte deformability and survival in glucosa 6 phosphate deshydrogenase mutants. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1981;56:231;49
- 13 Shohet Sb. Possible roles for the membrane cytoskeleton in regulating red cell stability and deformability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1981;41(156):123-30
14. - Castro O, Hardy Kp ; Winter Wp. Freeze preservation of sickle erythrocytes. *Am. J. Hematol.* 1981 ;10 (3):279-304
- 15.- Maccann Sr; Firth R; Murray N. Congenital Dyserythropoietic anaemia type II. *Blood* 1981 mar;57(3)599-606
- 16.- Gabuzda Tg; Chao Tl; Berenfeld Mr. In vivo survival studies of 51 Cr. labeled methyl acetimidate treated erythrocytes in patients with sickle cell disease. *Blood* 1980 dec;56 (6):1041-7
- Netzloff Ml. Clinical consequences of enzyme deficiencies in the erythrocyte. *Ann Clin Lab.* 1980-Sep.Oct;10 (5):414-24

18.- Conley Cl; Lippman Sm; Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. Jama 1980 oct. 10;244 - (15):1688-90

19.- Valeri Cr. Zroulis Gg; Vecchione JJ . --- Therapeutic effectiveness and safety of - outdated human red blood cells rejuvenated to improve oxygen transport function, frozen for about 1.5 years at 80C., washed and stored at 4C for 24 hours prior to rapid infusion. Tranfusion 1980 May-Jun:20(3):263-73