

Sesi3n del 25 de novembre de 1964

SYMPOSIUM SOBRE
SÍNDROMES HEMATOL3GICOS

DRES. W. OPPENHEIMER-SPRINGER, M. CARBONELL-ESTRANY
L. L. ORTEGA-ARAMBURU y DRA. S. WOESSNER-CASAS
Coordindor: DR. J. PRATS-VIÑAS

Barcelona

DR. PRATS-VIÑAS:

Las urgencias hematol3gicas en Pediatría vienen centradas por dos tipos de trastornos. De una parte los ligados a la funci3n vectora del oxígeno por la sangre, y de otra los ligados a la coagulaci3n sanguínea.

Ambos grupos de alteraciones dan lugar fundamentalmente a un s3ndrome de anoxia. Esta *anoxia* estar3 producida, o bien por una disminuci3n del elemento vector del oxígeno, el hematíe, o bien por trastornos de la hemoglobina, incluyendo los conceptos de hemoglobinopatías y la desnaturalizaci3n de la hemoglobina por productos t3xicos.

Otro elemento que interviene es el *shock* y el colapso, por disminuci3n de la masa sanguínea (hipovolemia), y otro elemento que puede intervenir es un factor t3xico o t3xico-alérgico que va a interferir con la funci3n del hematíe o de la hemoglobina.

Otro problema a tener en cuenta en las urgencias hematol3gicas es el de las *hemorragias*, que unas veces producirán un déficit de hematíes y otras veces daños a 3rganos nobles de la economía.

En el presente *symposium* hablaremos de los problemas que con mayor frecuencia se encuentra el pediatra en su pr3ctica diaria, sin insistir en otros temas que, por ser raros en la clínica cotidiana, al ser estudiados aquí harían la sesi3n interminable.

Vamos a empezar con el tema de las urgencias hematol3gicas en el período neonatal. Nos hablará de ello el Dr. CARBONELL-ESTRANY.

DR. CARBONELL-ESTRANY:

Las dos grandes urgencias hematol3gicas en el período neonatal

son: la hemolisis y la hemorragia. Hablaremos de la hemolisis como peligro de *kernicterus* y de la hemorragia como peligro de *shock*. Naturalmente la hemorragia también presenta el peligro de la lesión del órgano sobre el que tiene lugar (cerebral, suprarrenal, etc.), pero creemos que este aspecto no debemos tratarlo hoy. Tampoco hablaremos de las hemopatías graves congénitas (leucemia, reticuloendoteliosis), pues son poco frecuentes y ya han sido tratadas anteriormente.

Las causas principales de la hiperhemolisis neonatal son:

1. *La isoimmunización.*— Es la más frecuente. Es bien sabido que las debidas al factor rH son menos frecuentes y más graves que las debidas a la situación ABO. Dentro de este grupo son rareza las anemias hemolíticas y por autoanticuerpos (Coombs positivo del niño sin anticuerpos en la madre) debido a la escasa capacidad formadora de anticuerpos del recién nacido.

2. *Infecciones.*— Bien bacterianas (estreptococo, estafilococo, colibacilo), víricas (virus de inclusiones citomegálicas) o parasitarias (toxoplasmosis, treponema). Toda infección sobrecarga la hemolisis y da lugar a anemia e ictericia en el período neonatal. En las infecciones bacterianas predomina la anemia, mientras que en las víricas y por toxoplasmas predomina la ictericia y la púrpura, por alteración hepática concomitante. Posteriormente aparece la anemia pos-infecciosa por hipoplasia medular que no nos interesa en este momento.

3. *Anemias hemolíticas tóxicas.*— Se deben al efecto de ciertos productos como sulfamidas, vitamina K, naftalina, sobre niños que presentan, hereditariamente, un déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa o inestabilidad del glutatión que es imprescindible para la protección de la hemoglobina. Son muy típicos los eritrocitos con corpúsculos de Heinz, pero no son patognomónicos, pues WILLI y GASSER los han encontrado también en la esplenía congénita y en algunos prematuros espontáneamente.

4. *Anemias hemolíticas hereditarias.*— Un tipo son las anemias enzimáticas que acabamos de citar. Otro son las anemias por alteración del estroma hemático, como la esferocitosis hereditaria. En la Casa Provincial de Maternidad observamos un caso que obligó a exanguinotransfusión al tercer día de vida, por hiperbilirrubinemia de 20 mg. La eliptocitosis y la anemia hemolítica hereditaria no esferocítica son más raras, sobre todo dando complicaciones en el período neonatal. Por último existen en este grupo de anemias hereditarias las hemoglobino-patías: La anemia de COOLEY generalmente no se manifiesta hasta los tres meses, pero en uno de los tres casos que hemos visto tuvo una ictericia intensa del cuarto al decimoquinto día de vida que no requirió exanguinotransfusión.

Luego hablaremos del síndrome hemolítico en general y de su relación con el kernicterus, pero antes revisaremos las *principales causas que provocan la segunda gran urgencia hematológica neonatal: la hemorragia*. Su frecuencia, según KIRMAN (que en 1959 revisó en un trabajo en "Pediatrics" más de 400 trabajos sobre anemias pos-hemorrágicas del recién nacido) es de un caso de anemia pos-hemorrágica por mil recién nacidos vivos (de anemias hemolíticas hay cinco casos por mil).

Dividiremos las hemorragias en fetales y neonatales. Los motivos de hemorragia fetal son:

1. Rotura del cordón por brusquedad del parto, cortedad excesiva, malformaciones vasculares o lesiones degenerativas del cordón.
2. Inserción velamentosa del cordón.
3. Transfusión feto-materna.

Desde 1941 se sabía por LEVINE que los eritrocitos fetales habían de alcanzar la circulación materna para que se iniciara la isoimmunización. Se discute si este paso se efectúa por lesiones microscópicas de las vellosidades o bien se hace por simple diapedesis. Por investigaciones con el microscopio electrónico se admite esta última posibilidad como mecanismo de isoimmunización, la cual requiere el paso de cantidades muy pequeñas de sangre. Con todo, para explicar las hemorragias feto-maternas, se considera que su mecanismo es la rotura de vellosidades con formación de una fístula feto-materna.

Otras causas de anemia fetal son la placenta previa, el desgarro placentario, la cesárea y la transfusión feto-fetal descrita en 1959 por KEER, y cuyo mecanismo patogénico parece que debe buscarse en que para uno de los fetos el retorno venoso del cordón es inferior al aporte arterial, mientras que el otro feto está en condiciones inversas. El tratamiento debe ser tanto del feto anémico como del policitémico por los peligros de crisis de apnea, convulsiones, atelectasia pulmonar, etc.

En 1961 MICHAEL describió el primer caso de transfusión materno-fetal causando plétora en el recién nacido, con los peligros citados de trombosis venosa y colapso. Una última forma de hemorragia fetal es la melena intrauterina con líquido amniótico sanguinolento y melena al nacer. Es un raro trastorno de la coagulación por déficit de proacelerina que escapa de la característica fundamental de las hemorragias fetales, o sea la de no aumentar de intensidad una vez ha nacido el niño.

Dejando aparte su etiología, la hemorragia fetal tiene siempre un cuadro clínico parecido:

Nace un niño pálido de piel y mucosas, que generalmente respira espontáneamente o lo hace con un pequeño retraso. Está hipotónico, pero suele llorar y presenta algún movimiento. La respiración puede ser irregular pero no va acompañada de retracción intensa. O sea un

test de Apgar relativamente bueno. En los cuadros más severos hay *shock* con taquicardia, pulso débil y cianosis.

El cuadro es fácil de distinguir de la asfixia pálida que tiene un aspecto mucho más grave: Dificultad en el inicio de la respiración que luego es muy penosa, bradicardia en vez de taquicardia y mayor hipotonía. Por otra parte, el diagnóstico diferencial entre la asfixia pálida y el *shock* hemorrágico es en la actualidad de menor interés, desde que varios autores suecos defienden también el uso de sangre oxigenada para el tratamiento de la asfixia pálida.

Más interés tiene el diagnóstico diferencial entre anemia pos-hemorrágica y anemia por severa hemolisis, por las funestas consecuencias que puede provocar la transfusión de sangre en una grave anemia hemolítica, o la exanguino-transfusión en un enfermo con *shock*. En el diagnóstico se tendrán en cuenta los antecedentes maternos de isoimmunización, y la hepato-esplenomegalia nos indicará la existencia de hemolisis. En los casos de duda es conveniente la cateterización umbilical, a fin de recoger sangre para efectuar los análisis oportunos y medir la presión venosa, sirviendo además dicha cateterización para la transfusión de sangre si fuera oportuna.

Hay indicación de transfundir sangre en toda anemia fetal con *shock*, pero si éste falta hay diferencias de opinión sobre el nivel de hemoglobina que se considera límite para indicar la transfusión. Hay autores que lo fijan muy bajo (Hb de 8 mg.), pues dicen que estas anemias no progresan, mientras otros autores transfunden ya con Hb de 10 e incluso de 12 mg., como nosotros en el Instituto de Puericultura, pues con ello se mejora mucho el estado general del pequeño.

Hemorragias neonatales.—Son el resultado de dos factores: traumatismo y trastorno de la coagulación. El ejemplo más típico de traumatismo es quizá el *Vacum Extractor*. Hemos visto varios casos de *shock* por hemorragias con *scalp* debidas a *Vacum Extractor*, pero en cambio no hemos visto hasta ahora ningún caso en que la bilirrubina obligara a exanguino-transfusión, a pesar de que la casuística de ventosa obstétrica en la Casa Provincial de Maternidad es muy elevada.

Los trastornos de la coagulación pueden ser transitorios y permanentes. Han sido descritos déficits congénitos, permanentes, de casi todos los factores que intervienen en la coagulación, y VAN CLEVELD, en 1954, citaba ya ocho defectos congénitos de la coagulación, permanentes, de comienzo neonatal. No nos podemos detener en su estudio pues ya han sido tratados anteriormente, por lo que sólo hablaremos de los trastornos de la coagulación transitorios.

Clinicamente. — Aunque, naturalmente, existen formas intermedias, hay dos tipos de enfermedad hemorrágica del recién nacido: la forma

clásica, parecida al déficit de vitamina K, y las formas hemorrágicas secundarias.

Forma clásica de enfermedad hemorrágica del recién nacido.—Ha sido un problema clínico importante el definir si existía una relación entre la aparición de hemorragias del recién nacido y las perturbaciones de la crisis sanguínea, e intentar analizar las formas clínicas de hemorragias según determinadas alteraciones de la hemostasis.

Se ha podido llegar a definir esta forma clásica de enfermedad hemolítica del niño, en la que biológicamente encontramos un defecto de protrombina, proconvertina, Stuard y una depresión del factor IX con alargamiento del tiempo de coagulación, clínicamente una melena precoz y, si se ha añadido un traumatismo, signos cerebro-menígeos, observando terapéuticamente que la administración de 2-3 mg. de vitamina K mejora el cuadro en seis horas y lo corrige completamente en veinticuatro horas. En este caso la administración de sangre está indicada solamente cuando las pérdidas han sido considerables. A medida que el proceso se presenta más tardíamente (después del tercer día) cada vez tiene menos gravedad clínica y biológicamente.

Enfermedad hemorrágica secundaria.—En este caso el cuadro es mucho más complejo. A menudo se encuentran en la historia antecedentes de excesiva medicación a la madre con antiepilépticos, derivados de la cumarina, salicilatos, reserpina y el recién nacido es prematuro o ha presentado anoxia, sepsis o una enfermedad hemolítica.

Pueden existir alteraciones en los tres factores de hemostasis:

1. Alteraciones capilares; ejemplo prematuros.
2. Alteraciones en las plaquetas, casos de exanguino-transfusión, sepsis, inmunización.
3. Alteraciones de los factores de la coagulación.

Suele haber las mismas alteraciones que en el cuadro anterior, pero la respuesta a la vitamina K es mucho menor, pues se deben a alteración hepática. Además, suele haber otros defectos plasmáticos (proaccelerina, fibrinógeno) que faltan en la enfermedad hemorrágica primaria, lo cual explica que la vitamina K sea menos efectiva y que el tratamiento, en estos casos, deba basarse en pequeñas cantidades repetidas de sangre fresca que, además de reemplazar las pérdidas de sangre, ejerce un efecto terapéutico sobre la coagulación.

Nosotros, en el Instituto de Puericultura, prodigamos las transfusiones de sangre, tanto en el caso de las anemias fetales cuando la $Hb < 12$ mg, porque los recién nacidos mejoran notablemente de su estado general, como en el caso de las anemias adquiridas por trastornos de la coagulación. Quizá este criterio se deba a que, al ser un pro-

blema de evolución rápida, no contamos con un control de laboratorio suficiente, y ante un niño que ha presentado una hemorragia tomamos todas las precauciones terapéuticas ante la incertidumbre de la evolución de su tendencia hemorrágica.

Respecto a las anemias hemolíticas, cuyas causas hemos citado anteriormente, recordemos que el sistema glucoromiltransferasa, que metaboliza la bilirrubina indirecta en directa biglucorínica excretable, no alcanza su madurez, según ROSSIER, hasta los 10-15 días de vida (en los prematuros tarda más), por lo que en la mayoría de casos la hiperhemolisis se traducirá por ictericia que, dadas las características de la barrera hemato-encefálica neonatal, puede comportar el peligro de *kernicterus*. O sea *clínicamente* nos interesan dos cosas:

1. Distinguir la ictericia fisiológica de la que puede ser un síntoma de otra enfermedad insospechada.
2. Seleccionar los niños que están en peligro de *kernicterus*.

Respecto al diagnóstico diferencial de la ictericia, observamos en el cuadro I que hay seis datos para definir la ictericia fisiológica y se relacionan las variaciones de alguno de estos seis datos con las diferentes ictericias neonatales.

El segundo problema práctico es el de selección de los niños que están en peligro de *kernicterus*. BROWN estudia los factores predisponentes en el cuadro II, en el que observamos la influencia que tienen los factores predisponentes (enfermedad hemolítica, infección, medicamentos, hipoglucemia, hipoxia, inmadurez) sobre cada uno de los estadios que hacen el *kernicterus*:

1. Hiperbilirrubinemia.
2. Capacidad de paso de la bilirrubina de la sangre al cerebro, lo cual depende de la capacidad de conjugación de la albúmina y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.
3. Susceptibilidad del cerebro a los efectos tóxicos de la bilirrubina.

Criterios para exanguino-transfusión.—Hace unos años la demostración de una isoimmunización de rH por un Coombs de cordón positivo era indicación de exanguino-transfusión. Luego se observó que se podían evitar el 25 por ciento de las exanguino-transfusiones en niños isoimmunizados, tomando en consideración la cifra de bilirrubina sobre la edad del niño, o sea relacionando el primero y segundo factores antes citados (permeabilidad de la barrera hemato-encefálica). Según ello, el criterio es practicar exanguino-transfusión cuando la bilirrubina llega

CUADRO I
DATOS DIAGNÓSTICOS DE LA ICTERICIA NEONATAL.

DIAGNOSIS	NATURE OF VAN DEN BERGH REACTION	JAUNDICE		PEAK BILIRUBIN CONC.		Age in Days	BILIRUBIN RATE OF ACCUMULATION Mg. %/day	REMARKS
		Appears	Disappears	Mg. %	Mg. %/day			
1. "Physiologic jaundice":								
Full-term	Indirect	2-3 days	4-5 days	10-12	2-3	2-3	<5	1. Usually relates to degree of maturity
Premature	Indirect	3-4 days	7-9 days	15	6-8	6-8	<5	
2. Hyperbilirubinemia due to metabolic factors, etc.:								
Full-term	Indirect	2-3 days	Variable	>12	1st wk.	1st wk.	<5	2. Metabolic factors: hypoxia, respiratory distress, lack of carbohydrate Hormonal influences: cretinism, maternal hormones Genetic factors: Crigler-Najjar syndrome, transient familial hyperbilirubinemia Drugs: vitamin K, novobiocin
Premature	Indirect	3-4 days	Variable	>15	1st wk.	1st wk.	<5	
3. Hemolytic states and hematomata								
	Indirect	May appear in 1st 24 hours	Variable	Unlimited	Variable	Variable	Usually >5	3. Erythroblastosis: Rh, ABO. Congenital hemolytic states: spherocytic, nonspherocytic. Infantile pyknoerythrosis Drugs: vitamin K. Enclosed hemorrhage—hematoma 4. Infection: bacterial sepsis, pyclophoritis, hepatitis, toxoplasmosis, cytomegalic inclusion disease Drugs: vitamin K 5. Biliary atresia; galactosemia; hepatitis and infection as in (4)
	Indirect and direct	May appear in 1st 24 hours	Variable	Unlimited	Variable	Variable	Usually >5	
4. Mixed hemolytic and hepatotoxic factors								
	Indirect and direct	Usually 2-3 days	Variable	Unlimited	Variable	Variable	Variable: can be >5	
5. Hepatocellular damage								
	Indirect and direct	Usually 2-3 days	Variable	Unlimited	Variable	Variable	Variable: can be >5	

CUADRO II
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCIÓN DE KERNICTERUS

STEPS IN PATHOGENESIS OF KERNICTERUS	PREDISPOSING FACTORS					Hemolytic Disorders
	Immaturity	Hypoxia	Hypoglycemia	Drugs	Infection	
High total body bilirubin	Impaired conjugation of bilirubin; delayed development	Impaired conjugation of bilirubin; delayed development; hepatic damage	Impaired conjugation of bilirubin; -lack of available carbohydrate	1. Impaired conjugation of bilirubin; Novobiocin? Vitamin K? 2. Hemolysis Vitamin K	1. Impaired conjugation of bilirubin—toxic effect on liver 2. Hemolysis	Increased production of bilirubin
Altered distribution of bilirubin (albumin-binding sites)	Decreased albumin in plasma	Altered (decreased) albumin binding due to change in pH	Competition for albumin-binding sites increased NEFA* level	Competition for albumin-binding sites; Sulfa preparations Salicylates	Competition for albumin-binding sites Drug therapy	Competition for albumin-binding sites by hematin
Altered permeability of blood-brain barrier	+	+	?	+	+	?
Cell susceptibility to toxic effects of bilirubin	+	+	?	Possible additive toxic effects	Possible additive toxic effects	Possible additive toxic effects: Anemia Hematin

* Nonesterified fatty acids.

a 10 mg. el primer día; a 14 mg. el segundo día; a 17 mg. el tercer día, y a 20 mg. cualquier día.

Actualmente hay varios puntos de investigación que pueden hacer variar algo este criterio:

1. El primer punto es el estudio de la bilirrubina monoglucorónica, que generalmente se incluye en la bilirrubina total y no en la fracción directa. Si, como parece, es menos tóxica que la bilirrubina indirecta, se comprende que su acúmulo tendrá menos riesgo que el de bilirrubina no conjugada.

2. El segundo punto es el estudio de la capacidad de unión de la reserva de albúmina como indicación de exanguino-transfusión. Se mide por la capacidad de unión del suero con la fenolsulfaleína. A mayor capacidad de unión del suero con el colorante menor cantidad de albúmina unida a la bilirrubina y por lo tanto menos peligro de kernicterus, pues señala que queda un remanente de albúmina para unirse a la bilirrubina que se continúa formando. WATERS, en "*Pediatrics*" de mayo de este año, reduce notablemente el número de exanguino-transfusiones en un niño con Coombs positivo (sólo hace exanguino-transfusión en el 48 por ciento), prescindiendo de la cifra de bilirrubina como indicación de exanguino-transfusión, indicándola únicamente cuando la capacidad de unión de la fenolsulfaleína es menor de 50 mg. Reduce la cifra de la primera exanguino-transfusión sin aumentar el número de segundas exanguino-transfusiones, que en su estadística es del 46 por ciento. En otro grupo, en que hicieron exanguino-transfusión con adición de albúmina; se reduce la cifra de segundas exanguino-transfusiones a 28 por ciento.

CUADRO III

INDICACIONES DE EXANGUINO-TRANSFUSIÓN

EN LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

1. Previous obstetrical history of seriously affected infants	} Father	
2. Maternal anti-Rh titer more than 1/64		} homozygous
3. Induced delivery of sensitized premature infant		} D+
4. Fetal hydrops	} Positive direct Coombs	
5. Cord hemoglobin less than 14 Gm. per 100 ml.		} test of the cord cells
6. Cord serum bilirubin more than 4 mg. per 100 ml.		
7. A rate of rise in the serum bilirubin concentration before exchange more than 1.0 mg. per 100 ml. per hour		
8. Demonstrable ABO heterospecificity between mother and infant and item 7.		
9. Elevated absorption of diluted serums between 405 and 415 millimicrons		

Dejando aparte estos hechos de investigación y el problema de las hiperbilirrubinemias no hemolíticas, que es muy complejo y no hay un criterio claro de indicación de exanguino-transfusión, pues se valoran

cada vez más los factores predisponentes de *kernicterus* que hemos citado (inmadurez, hipoxia, infección, hipoglucemia) mientras se tiende a reducir en estos casos la importancia de una cifra determinada de bilirrubina para indicar exanguino-transfusión, pues se sabe que idénticas concentraciones de bilirrubina en dos niños no implica necesariamente que la concentración total o en ciertos tejidos deba ser la misma. Creemos que las indicaciones de exanguino-transfusión en el caso de isoimmunización están resumidas de forma en el cuadro III, de ODonell, Bryan y Richman.

DR. PRATS-VIÑAS:

En la exposición muy detallada y puesta al día del Dr. Carbonell-Estrany se han visto los problemas que se plantean en el período neonatal. Nos interesa recalcar únicamente los puntos siguientes: Que en el período neonatal las urgencias radican, en un primer grupo, en las anemias agudas que precisan una transfusión, como ya ha indicado el Dr. Carbonell-Estrany. Otro punto, muy descuidado por el pediatra, es el de las plétoras sanguíneas o sea el caso del neonato que ha sufrido una transfusión, bien a partir de la madre, bien a través de un hermano gemelo, y cuya gravedad puede ser igual o mayor que la que presente el niño anémico. El tercer punto es el concepto de las ictericias, que no sólo pueden ser el resultado de una incompatibilidad feto-materna, sino que hay, además, una serie de hemopatías que no tienen nada que ver con ellas, que pueden producir el mismo cuadro icterico y que muchas veces puede resolverse con una exanguino-transfusión; son hemopatías que no solamente se limitan a producir esta ictericia, sino que otras veces pueden producir un cuadro típicamente anémico.

A propósito del síndrome hemorrágico del recién nacido, desearíamos saber el criterio del Dr. Oppenheimer sobre su experiencia en el pronóstico desde el punto de vista hematológico y sobre todo de tipo terapéutico, así como los factores de tipo etiopatogénico que pueden desencadenarlas. Aparte de la impresión clínica del hematólogo, ¿puede orientarnos sobre las posibilidades de empeoramiento o de mejoría?

DR. OPPENHEIMER-SPRINGER:

Creemos que es mejor hablar de ello juntamente con el resto de los problemas en una intervención posterior.

DR. PRATS-VIÑAS:

Lo dejaremos pues para el final.

Otro punto con el que se encuentra el pediatra con gran frecuen-

cia y con una sensación de peligro inminente es un grupo de anemias agudas, no con pérdida de sangre brusca, sino como consecuencia de una hemolisis aguda.

El Dr. ORTEGA nos hablará de este problema. Pero aquí adelantaremos nosotros que dentro del grupo de las anemias normocromicas tenemos el grupo de las anemias hemolíticas, una de tipo inmune con *test* de Coombs positivo, tal como la eritroblastosis que ya ha sido tratada, y otra de contenido adquirido. Otro grupo está constituido por la esferocitosis hereditaria y finalmente existe el grupo de las anomalías de tipo enzimático.

DR. ORTEGA-ARAMBURU:

Hablaremos concretamente del síndrome hemolítico agudo.

En el recién nacido, por su incapacidad hepática relativa en los primeros días para metabolizar la bilirrubina, uno de los signos más frecuentes y notables ante cualquier pequeña hemolisis es la ictericia. Por ello en el lactante, como signo principal, valoramos más la palidez que la ictericia. Por lo tanto, uno de los signos más importantes de anemia hemolítica es la aparición de una palidez precoz. Ello no excluye el que en las hemolisis importantes se establezca a renglón seguido una ictericia, pero sigue siendo más importante el signo palidez.

En segundo lugar, especialmente en el niño mayorcito, tiene valor un síndrome de astenia, que suele coincidir siempre con una aguja febril. Son niños que previamente se encontraban aparentemente bien o venían padeciendo una serie de procesos muy complejos como infecciones del aparato respiratorio, etc., y que bruscamente padecen una palidez con una aguja febril, astenia, sensación de malestar a veces acompañada de náuseas y vómitos; y que al ser explorados presentan una esplenomegalia. Muchos aquejan dolores difusos, especialmente abdominales, pero también lumbares y musculares. Si el cuadro es muy agudo puede aparecer incluso disnea, sin ningún signo respiratorio o circulatorio que la explique. En los cuadros sobre-agudos encontramos también un colapso, con anuria y oliguria.

Ante este síndrome clínico nos orientaremos inmediatamente hacia un síndrome hemolítico agudo. El cuadro biológico está dado fundamentalmente por:

1. Exceso de destrucción de hematíes, que se manifiesta por una anemia normocroma o algo hipercroma y un aumento de la bilirrubinemia, especialmente de tipo indirecto; es decir, no conjugada (o sea que no ha pasado por el hígado), y un aumento de los productos de su catabolismo (urobilina en orina y estercobilinógeno fecal). En las hemolisis muy graves, en que la lisis tiene lugar dentro de los vasos en vez de en el sistema retículo-endotelial, el dato más precoz es la aparición

de una hemoglobinemia y una hemoglobinuria; esto último debido a que la hemoglobina se libera en tan gran cantidad que no puede unirse a la globina y con ello pasa libremente a la orina. Secundariamente a la hemolisis aparece también una hipersideremia.

2. Respuesta medular para paliar la anemia, con aumento de la cifra de reticulocitos (por encima de 20-30 por mil), aparición de unos hematíes de diferente forma y tamaño y con diferente grado de pigmentación y poiquilocitosis. Hay también leucocitosis con polinucleosis y a veces aumento de las plaquetas. En la medula suele encontrarse una reacción eritroblástica, que a veces se traduce por la aparición de hematíes nucleados en la sangre periférica.

Vamos a exponer brevemente los mecanismos de esta hemolisis, de qué pruebas podemos disponer para enfocarlos clínicamente, y en qué ocasiones se puede presentar un síndrome hemolítico agudo.

El Dr. CARBONELL ya ha comentado los diferentes mecanismos de la hemolisis patológica y aquí nos limitaremos a los siguientes apartados:

En primer lugar recordaremos que la vida media de un hematíe es de 100 a 120 días. Si esta vida media se acorta sobreviene una anemia. Esto es lo que ocurre en las anemias por anomalías intrínsecas del hematíe (distrofias globulares congénitas). En ellas la vida acortada del hematíe no es suplida por una adecuada hiperplasia medular.

En segundo lugar diremos que la hemolisis patológica puede desencadenarse por factores intrínsecos al hematíe, que producen una lisis automáticamente o una fragilización previa del hematíe, siendo después éste destruido por el sistema retículo-endotelial. Esto puede producirse, bien por toxinas microbianas, ciertos productos químicos, medicamentos (Fenacetina, Criogenina), etc., o por un mecanismo inmunológico con formación de auto-anticuerpos contra los propios hematíes, que pueden ser de tipo aglutinante o de tipo hemolizante.

Dentro de los factores extracorpúsculares hay un grupo, poco frecuente, en que la hemolisis no ocurre en el interior de los vasos, sino en ciertos órganos. Tal ocurre en algunas enfermedades tumorales, como la linfogranulomatosis, leucosis, linfosarcomas y en algunas enfermedades de sistema, así como en el curso de algunas enfermedades especiales como la microangiopatía trombótica renal y en ciertas hepatitis y cirrosis.

En determinados casos sabemos que existe una yuxtaposición de los dos mecanismos. Sobre un hematíe congénitamente débil, con algún déficit enzimático, actúa un factor extrínseco agresivo y entonces tiene lugar la hemolisis. Tal ocurre, por ejemplo, en la anemia por favismo, en la hemoglobinemia paroxística nocturna, en la degranocitosis, etc.

Para detectar cuál ha sido el mecanismo que ha actuado para producir la hemólisis disponemos de las pruebas siguientes:

1. Pruebas para detectar una distrofia globular congénita son: forma y diámetro de los hematíes, resistencia osmótica, y una serie de *tests* más complejos para descubrir anomalías más finas, autohemólisis tras incubación con o sin glucosa, *test* de estabilidad del glutation reducido, la dosificación de glucosa-fosfato-dehidronasa, etc.), la dosificación de hemoglobina fetal por el método de resistencia a los alcalíes, y la electroforesis de hemoglobinas patológicas. Finalmente citaremos también la detección de porfirinas.

2. Pruebas para detectar las anemias hemolíticas por mecanismo inmunológico, poniendo de manifiesto el anticuerpo que actúa, dentro de una gran variedad de posibilidades. Unos anticuerpos actúan a temperaturas frías (criogeninas) y otros calientes. Estos últimos suelen reaccionar en medio albuminoso por ser anticuerpos incompletos. Otros precisan medio ácido, etc.

3. *Test* de supervivencia de hematíes que se efectúa con el isótopo de cromo, con el fin de averiguar la vida media del hematíe y el sitio donde tiene lugar con preferencia la hemólisis, cosa que tiene importancia en la valoración de una posible esplenectomía.

Dentro del cuadro de las anemias hemolíticas nos referiremos exclusivamente a los tres grupos que ya ha citado el Dr. PRATS, en que nos podemos encontrar con una situación de urgencia.

1. Las *distrofias globulares congénitas* dan, en general, cuadros crónicos, pero también pueden dar crisis agudas, incluso con anemia aguda (*enfermedad de Minkowsky-Chauffard*). En general las crisis de agravamiento de esta enfermedad son crisis de aplasia medular, cursando con una palidez brusca y hasta con anemia aguda, y si hacemos pruebas para averiguar si hay una hemólisis, muchas veces nos encontramos con que no existe reticulocitaria o una hiperplasia roja, sino todo lo contrario.

En el grupo de anemias congénitas no esferocíticas, al imbricarse un factor externo puede haber también un síndrome hemolítico agudo. El primer cuadro que se descubrió fue el llamado "intolerancia a la primaquina" (crisis hemolíticas agudas que al principio se atribuían al paludismo), pero posteriormente se han descrito muchos otros cuadros y, aunque no se haya llegado a una clasificación sistemática, DAISSY distingue sus tipos 1 y 2 basándose en la prueba de la incubación de la glucosa. Las sulfamidas, el PAS ascórbico, la Criogenina, la Fenil-hidrazina, la vitamina K, etc. pueden ser también causas desencadenantes.

2. Dentro de los síndromes hemolíticos adquiridos encontramos

las llamadas intolerancias o intoxicaciones medicamentosas, que incluyen las substancias químicas ya citadas y la naftalina, el benzano, el nitrobenzol, el tricloroetileno y el arsénico. Aquí podemos mencionar también el favismo dentro del grupo de los alimentos. Por análogo mecanismo pueden actuar las toxinas bacterianas.

Finalmente citaremos los síndromes adquiridos que cursan con la formación de anticuerpos, y que muchas veces coinciden con enfermedades infecciosas bacterianas o víricas. Concretamente ocurre ello en las hepatitis, gripe, mononucleosis, etc. Suele tratarse de anticuerpos de tipo caliente que se pueden detectar con un simple *test* de Coombs. Pero en algunas ocasiones, sobre todo en gripe y neumonía atípica, se han encontrado también crioaglutininas.

Citemos también el síndrome llamado de anemia-uremia-hemolítica, que cursa además con fenómenos hemorrágicos por plaquetopenia.

En cuanto a la llamada *enfermedad de Lederer*, actualmente con este nombre sólo deben figurar ciertos tipos de síndromes hemolíticos agudos, caracterizados por palidez y gran anemia de aparición súbita por hemoglobinuria importante, hasta con cuadro de *shock* y colapso y cuya etiología no es manifiesta. En algunos casos al cabo de unos días se han detectado anticuerpos.

Hablemos ahora de la actitud del pediatra ante un síndrome hemolítico agudo. En primer lugar, aunque el laboratorio nos puede suministrar muchos datos, en el diagnóstico nos fundamentaremos en una buena historia clínica y una exploración. En la primera investigaremos acerca de tóxicos, medicamentos, alimentos, etc., y también de infecciones, especialmente gripe, hepatitis, mononucleosis, etc. En la exploración buscaremos los síntomas citados de síndrome hemolítico agudo. Entonces, una vez llegado a este punto, es elemental hacer unas extensiones de sangre periférica y extraer sangre para hacer un *test* de Coombs. Con ello ya podemos detectar una *enfermedad de Minkowsky*, una de las más frecuentes en la infancia, especialmente en nuestro ambiente. El *test* de Coombs nos puede servir también para orientarnos hacia una anemia por auto-anticuerpos.

Si nos hallamos ante un caso muy grave haremos inmediatamente una transfusión de sangre, que es el único tratamiento que existe.

En el caso de una anemia por auto-anticuerpos nos podemos encontrar con ciertas dificultades al determinar el grupo (por aparición de una aglutinación espontánea) con falsos resultados positivos, lo cual nos obligará a realizar diversas pruebas cruzadas y administrar la sangre que nos parezca menos incompatible. Es de aconsejar el utilizar hematíes concentrados o mejor lavados.

En cuanto a los tratamientos ya específicos, en el primer grupo la única enfermedad que tiene un tratamiento agradecido es la *enfer-*

medad de Minkowsky, en la que la esplenectomía da muy buenos resultados. Aunque no llega a desaparecer la microesferocitosis ni se modifique la fragilidad globular, se evita la reaparición de las crisis.

En las anemias del segundo grupo: es decir, en las no esferocíticas, la esplenectomía no da ningún resultado.

Naturalmente es importante eliminar la posible causa desencadenante (medicamentos, tóxicos, etc.), así como hacer el tratamiento de la posible infección.

En el caso de haberse descubierto auto-anticuerpos, sobre todo de tipo caliente, es eficaz la corticoterapia (prednisona a dosis de 1'5 a 2 mg. por kilo de peso durante quince días) para ir descendiendo luego poco a poco cuando ya hayan desaparecido las aglutininas.

La metahemoglobinemia es una enfermedad caracterizada por la aparición de metahemoglobina en sangre en cantidad anómala, que es una variante de la hemoglobina caracterizada porque el hierro se halla en forma trivalente y es incapaz de asimilar el oxígeno. Aparte de unas formas congénitas, existen unas formas tóxicas producidas por sustancias de tipo oxidante, como los cloratos, nitritos, permanganato, peróxido de hidrógeno, o bien del grupo de las anilinas, nitrobenzol (colorantes industriales, insecticidas, etc.). La intoxicación puede tener lugar por inhalación, ingestión y sobre todo por resorción a través de la piel. Clínicamente se caracteriza porque el niño que hasta entonces estaba perfectamente bien, de repente empieza a ponerse cianótico, con un color pizarroso, y presenta síntomas nerviosos del tipo de la cefalea, vértigos, somnolencia y hasta convulsiones y coma. La sangre se caracteriza por tener un color achocolatado muy típico. El diagnóstico se hace detectando la metahemoglobina con un examen espectroscópico. Si la cifra de metahemoglobina no pasa de un 40 por ciento el pronóstico es benigno. Un 65 por ciento se considera cifra mortal. El tratamiento consiste en eliminar el tóxico y un tratamiento con sustancias reductoras, como vitamina C, azul de metileno (0'1, 0'2 cc. de solución al 10 por ciento) y oxigenoterapia, analépticos y, si es necesario, transfusión.

DR. PRATS-VIÑAS:

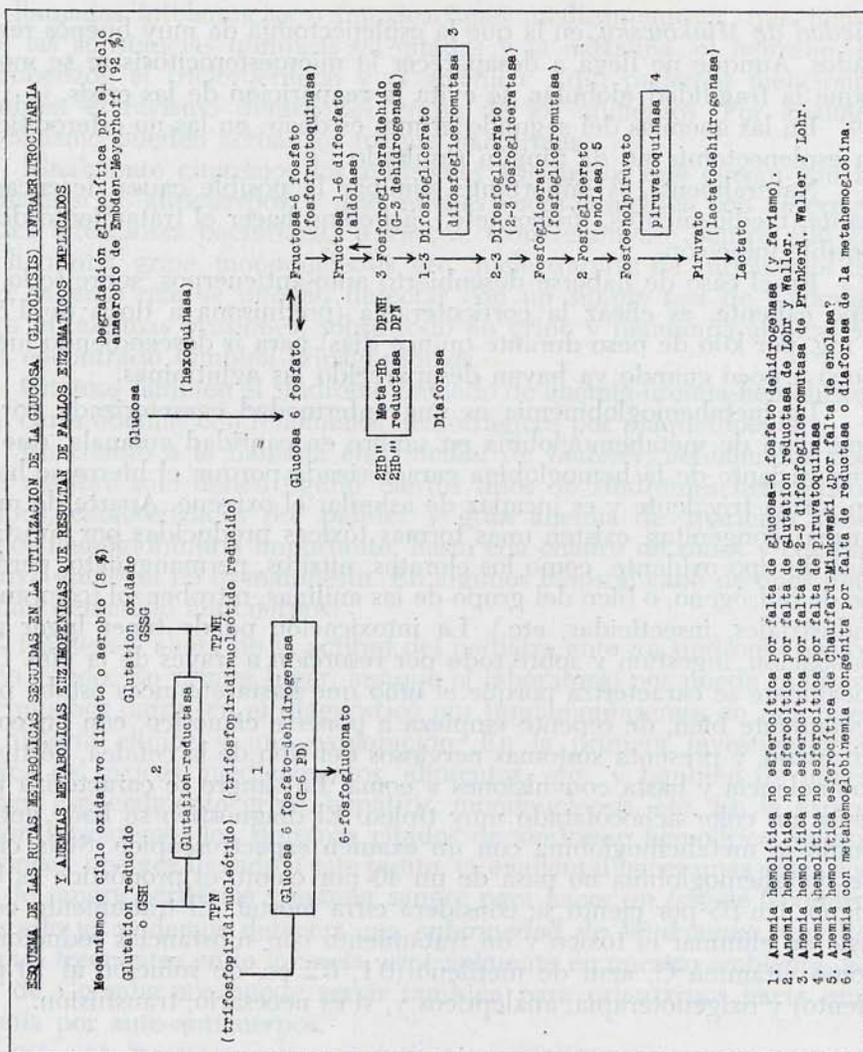
Por su gran experiencia personal rogaremos a la Dra. WOESSNER nos hable de las anemias hemolíticas enzimopénicas.

DRA. WOESSNER-CASAS:

Actualmente se conocen varios déficits enzimáticos eritrocitarios que pueden ser responsables de graves síndromes hemolíticos, planteando por consiguiente situaciones de urgencia en Hematología.

Antes de entrar en materia vamos a esquematizar la glicolisis in-

CUADRO I



traeritrocítica (cuadro I), fuente de la energía mantenedora de la integridad del hematíe. Los conocimientos actuales acerca de la forma como se realiza tal glucolisis, permiten comprender que cuando en diversos niveles de la misma existen fallos fermentativos, la vida del hematíe resulta perturbada. En dicho esquema se enumeran las diversas anemias hemolíticas enzimopénicas conocidas hasta la actualidad y el nivel donde radica el bloqueo fermentativo en cada una de ellas. Se precisa conocerlas muy bien y no confundirlas con la anemia hemolítica, por la ineficacia de la esplenectomía en las primeras.

Dada la brevedad del tiempo no nos ocuparemos de la anemia congénita microesferocítica y si prestaremos mayor atención a las anemias hemolíticas no esferocíticas. Recordemos tan sólo que la *anemia de Minkowsky-Chauffard* (déficit de enolasa) puede manifestarse ya en el período neonatal con un grave síndrome hemolítico que requiere incluso exanguino-transfusiones.

CUADRO II

ANEMIAS HEMOLÍTICAS NO ESFEROCÍTICAS. ENZIMOPÉNICAS

- 1º. Por déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa.
- 2º. Por déficit de piruvatoquinasa.
- 3º. Por déficit de glutatión reductasa.
- 4º. Por déficit de 2-3 difosfogliceromutasa.

La clasificación de las anemias hemolíticas no esferocíticas es aun prematura y sólo provisional (véase el cuadro II). Al lado de estas formas enzimáticamente bien definidas, existe otro tipo de anemia hereditaria familiar no esferocítica asociada a una pigmenturia no porfirinúrica y para la cual no se ha encontrado aun una enzimopenia específica. Nos referimos a la anemia hemolítica con inclusiones eritrocitarias del tipo de los corpúsculos de Heinz y con mesobilifuscinuria, descrita por SCHMIDT, LANGE y AKEROYD. Se manifiesta como un síndrome ictero-anémico esplenomegálico desde la primera infancia.

La clínica es la habitual de los síndromes hemolíticos y tal hiperhemolisis se revela: *a)* Por aumento de la hemoglobinemia, con aparición de hemoglobinuria en los casos extremos; y *b)* Por exceso de los productos de la desintegración de la hemoglobina liberada cuales son: bilirrubina indirecta aumentada, hipersideremia, superior eliminación de urobilinógeno, estercobilinógeno, etc. La hiperhemolisis provoca una hiperplasia roja compensadora de la medula ósea con reticulocitosis y a veces eritroblastosis periféricas. Si la evolución es crónica puede agotarse la medula y abocar a una aplasia.

Veamos con algún detalle los datos sobresalientes de las distintas variedades de anemias hemolíticas enzimopénicas no esferocíticas.

A) *Déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa.*—Se trata de un defecto enzimático muy extendido por todo el globo. Se calculan en unos cien millones los portadores de este defecto. El déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa puede manifestarse de cuatro maneras, según puede observarse en el cuadro III.

a) Ictericia grave neonatal con peligro de kernicterus y por tanto requerimiento de exanguino-transfusión de urgencia, como si se tratase de un conflicto de inmunización. El primero en llamar la atención

CUADRO III

DEFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFATO

- A) Icteria grave neonatal.
- B) Crisis hemolíticas agudas de los negros.
- C) Crisis hemolíticas agudas tipo favismo.
- D) Anemia hemolítica crónica.

sobre esta etiología nuclear fue PANIZÓN en 1956. En algunos países como Grecia (Doxiadis) esta causa de ictericia nuclear es bastante más frecuente que la incompatibilidad grupal. Clínicamente se caracteriza por su extrema gravedad y rapidez evolutiva, remedando en algunos casos por su brutalidad a las crisis hemolíticas del favismo. Son frecuentes los casos mortales. La ictericia empieza al tercer o cuarto día y progresa rápidamente. Con frecuencia existe el antecedente de distocia y de prematuridad. La exanguino-transfusión es muy eficaz, pero la posibilidad de llevarla a cabo es escasa debido a la rapidez de la evolución.

b) *Crisis hemolíticas agudas de los negros.*—Ha sido la primera forma conocida de este déficit enzimático. Fue precisamente en los negros a los que se administró primaquina en los que se descubrió la enzimopenia. Se han descrito casos asociados a daltonismo; ello se debe a que ambos genes ocupan un lugar muy próximo en el cromosoma sexual X. Clínicamente presentan una crisis hemolítica aguda tras la administración obligada de un desencadenante exógeno. Existe un período de latencia entre la ingestión del desencadenante y el episodio hemolítico. A la fase hemolítica aguda sigue otra de recuperación, independientemente de si se sigue o no administrando la droga; ello se debe a la reticulocitosis compensadora. Los reticulocitos contienen, aun en estos individuos, cierta cantidad de fermento y por existir circulando en gran cantidad en la sangre periférica, después de la crisis hemolítica desaparece transitoriamente la enzimopenia. Esta autolimitación de la crisis hemolítica es una característica clínica fundamental. Los negros con déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, a diferencia de los blancos con esta enzimopenia, no presentan una carencia de fosfatasa ácida y a ello se atribuye el hecho de que al ingerir habas no desarrollan el cuadro hemolítico. Este defecto enzimático protege asimismo al portador de padecer el paludismo.

c) *Crisis hemolíticas agudas de los blancos.*—La aparición de la crisis hemolítica requiere también un desencadenamiento adquirido. El tiempo de latencia es variable para cada droga; las crisis hemolíticas no se presentan inmediatamente después de ingerirlas, como ocurre en las hemolisis por conflictos inmunológicos. Las sustancias principales

capaces de provocar crisis hemolíticas en los individuos de raza blanca por este mecanismo enzimopénico es enumerada en el cuadro IV.

CUADRO IV

<u>DESENCADENANTES MAS FRECUENTES DE CRISIS HEMOLITICAS</u>
<u>EN SUJETOS CON DEFICIT DE G-6-P-D</u>
1º. Antipalúdicos.
2º. Sulfamidas.
3º. Antipiréticos y analgésicos.
4º. Nitrofuronas.
5º. Sustancias diversas: BAL, naftaleno, PAS, vit. K hidrosoluble, cloramfenicol, tetraciclinas, azul de metileno, etc.
6º. Productos vegetales: habas, guisantes, champignons, garbanzos, higos chumbos, etc.
7º. Infecciones bacterianas o víricas diversas.

d) *Anemia hemolítica crónica, con o sin crisis agudas sobreañadidas.*—Es la forma menos frecuente de manifestarse este déficit enzimático. Hasta fines de 1964 se han descrito una treintena de casos; ninguno en individuos de raza negra. No es raro encontrar favismo en los antecedentes familiares de estos pacientes. Se manifiesta como una anemia hemolítica crónica desde la infancia; en un 50 por ciento de los casos el comienzo es neonatal. La esplenomegalia es habitual. Existe una heteromorfia eritrocítica con tendencia a la macrocitosis. Al cabo de los años evoluciona hacia una estabilización de la anemia, espaciándose las crisis hemolíticas graves que generalmente son desencadenadas por procesos infecciosos intercurrentes.

La genética de esta enzimopatía es idéntica en todas las variantes clínicas. La transmisión es dominante parcial ligada al cromosoma sexual X.

Existen bastantes técnicas de laboratorio para poder detectar esta enzimopenia con facilidad. Lo más seguro es apelar a los métodos directos de la determinación de la actividad de la glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa según el *test* de MOTULSKY o sus variantes. En cuanto a métodos indirectos podemos valorar la cantidad de trifosfo-piridin-nucleótido reducido (TPNH) formado. Se trata sin embargo de un método engorroso. Un segundo método indirecto consiste en determinar el glutation intraeritrocítico reducido y su inestabilidad tras su incubación con acetilfenil-hidrazina. Este test es positivo sólo en los individuos con plena expresión de la enzimopatía pero a veces da valores normales en los heterocigotos. Es aconsejable como *screening test* determinar la formación provocada en los cuerpos de Heinz (*test* de Beutler).

B) *Déficit de piruvatoquinasa.* — Este déficit fue descrito en 1962 por TANAKA y VALENTINE. Hasta el momento actual se han publicado unos 40 casos de esta enzimopatía y únicamente en individuos de raza blanca, sobre todo en europeos. Recientemente LÖHR y WALLER han demostrado que no se trata de una enzimopenia sino de una enzimopatía. Integra el grupo II de la clasificación de SELBY y DECIE de anemias hemolíticas, no esferocíticas según las pruebas de la autohemolisis. Esta está muy aumentada a las 24 y 48 horas de incubación; se corrige al añadir ATP a la sangre incubada, pero no al añadir glucosa, a diferencia de lo que ocurre en la microesferocitosis constitucional. Su transmisión es autosómica recesiva. Los enfermos son homocigotos de la tara y los padres son heterocigotos, aunque siempre clínica y hematológicamente normales.

La clínica es variable, desde la mudez a las grandes hemolisis, un 50 por ciento de las cuales ya se manifiestan en el período neonatal o en los primeros meses de la vida. Algunos casos requieren exanguinotransfusiones de urgencia, aunque hasta la fecha no tenemos noticia de que se haya comunicado una ictericia nuclear secundaria a la hemolisis por falta de piruvatoquinasa. En el adulto la hemolisis suele ser moderada y está desprovista de las graves crisis de agudización, como ocurre, por ejemplo, en el déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa. Parece ser que tampoco se influye por agentes externos. Los datos de laboratorio son los habituales de un proceso hemolítico. No existen microesferocitos y los hematíes acostumbra a tener un aspecto crenado. Una autohemolisis muy acentuada y no corregible al añadir glucosa, nos orientará hacia esta enzimopatía. Es posible determinar la actividad de piruvatoquinasa según la técnica de BUECHER y PFEIDERER. Normalmente existen 2'66 unidades con una desviación *standard* de 0'49. En los enfermos siempre se han hallado valores inferiores a 0'8 unidades.

La esplenectomía no cura la enfermedad, pero en los casos muy graves acostumbra a estabilizar los hematíes a un nivel superior.

C) *Déficit de 2-3-difosfo-gliceromutasa.* — Esta enzimopatía, descrita por PRANKERD en 1961, es otra causa de anemia hemolítica no esferocítica. Hay muy pocos casos descritos y parece ser que los episodios hemolíticos empiezan ya en las primeras semanas o meses de la vida con una evolución muy severa. La esplenectomía es ineficaz.

D) *Déficit de glutation reductasa.* — Fue descrito por LOEHR y WALLER en el año 1960. Se traduce por una anemia hemolítica crónica inducida algunas veces por medicamentos. En esta enzimopatía hay inestabilidad del glutation, que en ausencia de déficit de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa y de déficit congénito de glutation reducido puede referirse a esta enzimopatía.

Sirva esta breve enumeración para recordar que ciertos defectos enzimáticos eritrocíticos pueden ser la etiología de situaciones clínicas tan graves que requieren una intervención terapéutica de urgencia.

BIBLIOGRAFIA

- Minerva Pediátrica, 2, 1420, 1959.
Lancet, 1, 297, 1961.
Nature, 194, 190, 1962.
Nouv. Revue d'Hem Française, 3, 465, 1963.
Pediatrie, 18, 213, 1963.
Vox Sanguinis, 6, 370, 1961.
Rev. Clin. Esp. 2, 1964.
Am. J. Dis. Childr. 75, 143, 1948.
Quart. J. Med. 25, 87, 1956.
Pediatrics, 25, 91, 1960.
J. Pediat. 54, 617, 1959.
Blood, 13, 313, 1958.
British Med. J., 1, 1199, 1956.
Am. J. Dis. Child., 71, 24, 1946.
Advances in Pediatrics, Chicago, 1953, Zuelzer.
Helv. PePdiat. Acra, 5, 299, 1950.

DR. PRATS-VIÑAS:

Vamos a hablar ahora de los síndromes hemorrágicos o purpúricos. Nos hablará de ello el Dr. OPPENHEIMER, empezando por una revisión de los mecanismos fisiológicos de la hemostasia.

DR. OPPENHEIMER-SPRINGER:

La hemostasia comprende: a) La acción de la presión sanguínea. b) El estado de la pared vascular. c) Los factores morfológicos (plaquetas y leucocitos); d) Los factores plasmáticos.

Lo que nosotros vemos como coagulación en el tubo de ensayo, no es lo que ocurre *in vivo*. La coagulación es sólo un artefacto que se produce cuando la sangre se extravasa, pero no es lo que ocurre normalmente dentro del organismo.

Si hacemos un esquema sucinto de los factores que intervienen, tendremos dos tipos de coagulación (transformación de la protrombina en trombina): *trombinogénesis intrínseca* y *trombinogénesis extrínseca*, o sea, trombinogénesis por un lado por factores fuera del sistema sanguíneo, y de otro, por factores que actúan dentro del sistema vascular.

Comunes a los dos sistemas son los factores V y X, el factor de Quick (factor VII). En el sistema extrínseco hay además un factor que es

el factor VII o proconvertina que, al labilizarse por acción de alguna substancia fisular, da lugar a la trombinogénesis extrínseca.

Por otro lado, en la trombinogénesis intrínseca hay además la globulina antihemolítica, el factor VIII, el factor Christmas o factor IX y el factor plaquetario III, que se libera de las plaquetas por los sistemas de contacto. Una vez formada la trombina actúa sobre la protrombina o factor II en presencia de Ca o factor IV y esta protrombina es la que actúa sobre el fibrinógeno transformándolo en fibrina.

Lo que interesa destacar es que por el lado intrínseco actúan una serie de factores, mientras que en el extrínseco sólo actúa uno, en combinación con los otros dos comunes. Esto tiene importancia porque nosotros usamos una prueba, que es la de Quick, que en realidad nos dice mucho menos de lo que generalmente se admite; porque dentro del sistema de Quick nosotros valoramos no el factor VII que muy pocas veces está en déficit, sino que lo que valoramos son unos factores acompañantes, sobre todo el factor X y el factor IX, por su intervención principalmente en el sistema intrínseco.

Por lo tanto, el sistema extrínseco actúa para la hemostasia provisional, con formación de un tapón plaquetario. Este sistema extrínseco sólo está alterado cuando hay una plaquetopenia o una plaquetopatía. Por consiguiente, se trata de un sistema que hemos de valorar más a través de las plaquetas que de la prueba de Quick, aparte del déficit congénito del factor VII, del que hay contados casos descritos.

Lo que nos interesa estudiar fundamentalmente en los problemas de coagulación es el sistema intrínseco que es el que se altera en la clínica.

Ya es sabido que la estabilidad de la sangre en el vaso está garantizada por un juego de factores que favorecen la coagulación en contra de unos anticoagulantes. Por otra parte, hay los factores que favorecen la transformación de fibrinógenos en fibrina y los factores de fibrinolisis. O sea, que corrientemente hay un juego continuo de factores coagulantes y anticoagulantes, fibrinofornativos y fibrinolíticos. Este juego puede interrumpirse en un solo sentido o en más de uno, apareciendo entonces una hemorragia, una hipercoagulación, o una fibrinolisis, o las tres cosas combinadas.

1. *Pruebas globales de la coagulación.* — Para el estudio de los factores vasculares tenemos el tiempo de hemorragia del que existen dos tipos: el primario, que es el conocido corrientemente (prueba de Duke) y que nos indica por un lado el funcionalismo de los capilares y por otro lado la función plaquetaria; y el secundario, que cada vez se va utilizando más y que nos informa sobre una coagulopatía. En el primer caso hacemos una incisión en determinadas condiciones y vemos el tiempo que tarda en dejar de sangrar. El segundo, o tiempo de hemo-

rragia secundario, se hace quitando la costra formada por el tiempo de hemorragia primario a las 24 horas; entonces los factores vasculares ya no juegan y actúan sólo los factores intrínsecos. Así, un tiempo de hemorragia secundario alargado nos informará acerca de formas larvadas o manifiestas de estados de hemofilia y, en general, de formas de alteración de la trombinogénesis intrínseca.

La *prueba de la resistencia capilar* es también útil.

Tenemos ahora una serie de pruebas globales de la coagulación: una es *el tiempo de coagulación* siempre muy discutido, pero que creemos que sigue siendo una prueba utilísima como información sobre todas las fases de la coagulación. Lo importante es que esta prueba se realice en buenas condiciones, con aguja gruesa y en tres tubos. El tiempo de coagulación debe dar siempre un valor superior, pues un valor inferior representa la entrada previa de substancia hística que ha impurificado la muestra de sangre, acelerando la coagulación. Un alargamiento de este tiempo nos informa fundamentalmente: a) Sobre un trastorno de la trombinogénesis intrínseca, así como el número de plaquetas; b) La fibrinólisis por el tiempo de permanencia del coágulo. Utilizando tubos siliconados, esta prueba de coagulación puede verse, por así decirlo, en cámara lenta, pues la prueba se alarga y su lectura se hace más fácil.

El *test de tolerancia a la heparina* es otra forma de alargamiento de este tiempo de coagulación.

Finalmente, el elastograma nos informará de una forma más correcta sobre todas las fases de la coagulación.

2. Aparte de estas pruebas, globales tenemos otras *pruebas diferenciales* que nos informan, sobre todo, acerca de esos dos grupos de trombinogénesis extrínseca e intrínseca. Son el *tiempo de cefalina* y el *tiempo de protrombina*. En este último intervienen los factores II, V, VII y X, y nos informa sobre la trombinogénesis extrínseca. El tiempo de cefalina, en que la cefalina sustituye a la función plaquetaria, iniciando una coagulación en la sangre y prescindiendo de las plaquetas y de los factores de labilización, es una prueba global sobre todos los factores intrínsecos y que cada vez se practica más. Este tiempo de cefalina se puede alargar añadiendo heparina (*tiempo de cefalina-heparina*) o caolín (*tiempo de cefalina-caolín*) en que el caolín sirve de substancia de contacto, con lo que se elimina el error de alargamiento por un factor de contacto.

Estas dos pruebas son las que deberían hacerse sistemáticamente además del tiempo de coagulación, que por sí sólo es insuficiente para la información global.

Si se quiere aclarar más todavía el posible déficit de un factor intrínseco determinado, se recurrirá al *consumo de protrombina* o a un

test abreviado de la prueba de generación de la tromboplastina, y que se realiza en sangre capilar.

El *tiempo de trombina* nos informa sobre la posible presencia de antitrombinas y la prueba de *dosificación de fibrinógeno* nos orienta sobre el déficit de esta última substancia.

Finalmente, el *contaje de plaquetas* sirve para completar una prueba tan importante como es la de la *retracción del coágulo*.

Respecto a las plaquetas, podemos hacer sucesivas extensiones de la sangre procedente del tiempo de sangría y ver el número de plaquetas sucesivamente. Si este número disminuye es indicación de que las plaquetas aglutinan en el trombo primario, pero si el número de plaquetas en preparaciones sucesivas es idéntico, es señal de que no hay una falta de aglutinación de plaquetas.

El sistema fibrinolítico activa la plasmina o fibrinolina que se activa a partir de una substancia plasmática que es el plasminógeno, por medio de unas quininas que pueden ser también intrínsecas, o circulando por la sangre, o de origen tisular, o sea extrínseco. La plasmoquinasa intrínseca se activa por medio de substancias procedentes del suero o bien de leucocitos destruidos o de plaquetas labilizadas. Son las lisoquininas. Puede activarse también por la estrepquinasa, los activadores tisulares y la uroquinasa. También aquí, por lo tanto, hay un sistema intrínseco y otro extrínseco.

La activación del plasminógeno puede inhibirse por la presencia del ácido epsilon-aminocaproico que actúa impidiendo la formación de plasmina activa. En cambio, los inhibidores de Quick o pancreáticos, el de Frei o parotideo, etc., neutralizan la plasmina.

Normalmente se forma plasmina continuamente, que es inactivada ya por antiplasminas séricas. Este complejo plasmina-antiplasmina se puede romper por el cloroformo y precipitando la plasmina en medio ácido en forma de euglobulina que se precipita, quedando en forma de solución los inhibidores. Entonces podemos centrifugar este líquido ácido, quitamos los inhibidores y recogemos la plasmina junto con el fibrinógeno (que también forma parte de las euglobulinas) y se rediuelve esta mezcla de plasmina activa. El fibrinógeno se puede entonces coagular y observar la lisis.

Finalmente, por el medio del *trombo-elastograma* podemos tener un control global de estos sistemas. En el momento en que se inicia la coagulación el coágulo agarra un cilindro que se mueve y desplaza con él un *spot* luminoso que va dibujando una imagen, la cual persiste ancha mientras la elasticidad del coágulo es máxima y después disminuye algo al disminuir la elasticidad. En caso de fibrinolisis, al lisarse el coágulo hay una línea única.

Para finalizar desearíamos insistir en una posibilidad que hemos encontrado bastante útil en los casos extremos y que puede evitar de momento el hacer una esplenectomía urgente; es la transfusión de plaquetas, o de plasma o de sangre ricos en plaquetas. Ultimamente hemos utilizado la sangre recogida de tal forma que la plaqueta quede intacta fisiológicamente. Esto, dada la labilidad de la plaqueta, es algo difícil de conseguir, pues al ser transfundidas, tanto las plaquetas como los leucocitos son captados por el pulmón. El utilizar la sangre en transfusión directa mediante jeringa de Jouvé no es conveniente, pues se forman siempre pequeños coágulos que hacen que las plaquetas ya no puedan llegar en forma fisiológicamente útil al torrente circulatorio. La sangre debe ser recogida en recipientes de vidrio siliconado o de plástico, con lo que entonces sí se pueden obtener plaquetas fisiológicamente intactas.

En algún caso se ha descrito un fenómeno en la hemofilia, consistente en la formación de un hematoma cuya expansión resulta tan enormemente dolorosa que puede llegar a chocar al paciente. Este dolor desaparece a los pocos minutos de haber iniciado la transfusión de sangre rica en plaquetas.

Este tipo de transfusión es una medida que debemos tener presente en todo tipo de púrpura.

Respecto a la *fibrinolisis*, diremos que a nuestro juicio es mucho más frecuente, especialmente como fenómeno combinado con otras manifestaciones hemorrágicas, de lo que se cree. Lo que pasa es que no se busca y por ello no se encuentra. Para su investigación tenemos el tiempo de coagulación, observando la redisolución del coágulo, que creemos es el método más importante. La redisolución a los 15-20 minutos o a la hora es un signo claro de fibrinolisis activa. La prueba de las euglobinas que hemos mencionado es otra prueba más artificial, en la cual separamos los inhibidores de la plasmina activa; por consiguiente nos puede dar una lisis positiva que clínicamente no llega a verse (especialmente frecuente en las operaciones de tórax). La activación del plasminógeno por la estreptomycinina es una demostración de la presencia en exceso de plasminógeno, pero ello no quiere decir que necesariamente haya una fibrinolisis que se traduzca de forma clínica.

Ahora bien, en los estados de fibrinolisis, una de cuyas manifestaciones clínicas es la púrpura fulminante y la hemorragia pos-transfusional, por incompatibilidad de hematíes o plaquetas, o por fibrinolisis, el tratamiento puede hacerse en primer lugar sustitutivo dando el fibrinógeno que se lisa, bien en forma de fibrinógeno puro, o de plasma humano, o incluso de sangre. Ahora bien, al dar fibrinógeno para combatir una fibrinolisis, hay que pensar que el enzima es tan activo que prácticamente destruirá todo el fibrinógeno que se aporte. Por ello lo

único que se consigue es ir ganando tiempo. Sin embargo, ello permite que la fibrinólisis se resuelva por sí sola.

Un tratamiento más patogénico consiste en el ácido-aminocaproico que impide la formación de nueva fibrinolisina activa, o el inhibidor de Koligie, sobre todo cuando la fibrinólisis es muy activa.

Otro tratamiento coadyuvante que combate el estado de hiperergia es la administración de corticosteroides.

La utilización de heparina y la evacuación de coágulos, persiguen la finalidad. El foco de formación de fibrinolisina generalmente es un coágulo o un trombo de plaquetas que libera el activador. Podemos entonces interrumpir la formación de fibrinolisina evacuando los coágulos o dando heparina, sobre todo cuando se trata de púrpuras fibrinolíticas.

En cuanto a las *hemorragias del recién nacido* diremos que suele encontrarse disminución de todos los factores intrínsecos, por lo que la prueba de Quick seguramente tiene menos valor de lo que se piensa. Si queremos valorar los factores de coagulación en el recién nacido tenemos que recurrir a las pruebas intrínsecas. Hay que tener presente también que es muy probable que, al igual que hay una hemoglobina fetal y otra del adulto, hay también un fibrinógeno fetal con funciones muy distintas al del adulto o al del niño mayor. Por ello KÜNTZER propone que como prueba de la coagulación en el recién nacido no debe bastar la prueba de Quick, sino que hay que hacer siempre las pruebas globales que utilizan el fibrinógeno del recién nacido.

Finalmente, respecto al cefalomatoma producido por el *vacuum*, diremos que nosotros hemos practicado exanguino-transfusión en tres casos por ictericia intensa. Según parece es un fenómeno bastante frecuente en los casos de *vacuum*.