

Capítulo 37

Células sanguíneas y enfermedad coronaria

Dra. Ana Villegas

Médico especialista en Hematología y Hemoterapia. Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Catedrática de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Definición de hematología

La hematología es la parte de la medicina que estudia el funcionamiento de las células que circulan por la sangre, los órganos que las producen, las enfermedades de la sangre y los aspectos relacionados con la medicina transfusional. Las células sanguíneas o células hematopoyéticas se forman en la médula ósea. Sólo cuando maduran, dejan este compartimento y circulan por la sangre, que es un fluido formado por una parte líquida (el plasma) y por otra sólida (constituida por las células hematopoyéticas). Éstas se subdividen en tres grandes grupos: hematíes (glóbulos rojos), leucocitos (glóbulos blancos) y plaquetas.

El hemograma consiste en el análisis numérico y morfológico en el laboratorio de una muestra de sangre de las células de la sangre periférica o circulante. Es una prueba básica que debe incluirse siempre dentro del abanico de exploraciones diagnósticas de cualquier enfermo. Es fundamental en el diagnóstico de las enfermedades hematopoyéticas o de la sangre y supone un gran apoyo diagnóstico en casi todos los procesos extrahematológicos (tumores, infecciones, enfermedades cardíacas, etc.).

Actualmente, los laboratorios disponen de aparatos electrónicos automáticos (autoanalizadores) que permiten determinar con gran fiabilidad los principales valores sanguíneos. También, ante la sospecha de una hemopatía o enfermedad de la sangre, debe realizarse un cuidadoso examen de la morfología celular mediante el análisis

microscópico de la extensión de la sangre periférica. Los valores normales de los principales parámetros de la sangre periférica, en relación con la edad y el sexo, se exponen en la tabla 1.

Los hematíes o eritrocitos y los índices eritrocitarios

La cifra normal de hematíes (glóbulos rojos) varía según el sexo y la edad de cada persona. El hematíe contiene en su interior, entre otras sustancias, agua, enzimas, proteínas y lípidos. La parte más importante del hematíe está constituida por la hemoglobina, que se subdivide en dos: el hemo y la globina. En el hemo se encuentra el hierro; representa el punto exacto donde la hemoglobina se une al oxígeno. La hemoglobina sirve de vehículo para el transporte de oxígeno y facilita la oxigenación a todos los tejidos del organismo. Por lo tanto, la principal función fisiológica de los hematíes y de la hemoglobina contenida en su interior es la oxigenación de los tejidos; para ello se sirve de un sistema de conducción representado por el aparato cardiocirculatorio, que transporta el oxígeno desde los alvéolos pulmonares a los tejidos.

Para valorar las alteraciones de los hematíes, además de la cifra de hemoglobina, es necesario conocer el valor hematocrito, que corresponde a la relación entre el volumen ocupado por los hematíes y el correspondiente a la sangre total. Los índices eritrocitarios más

TABLA 1. Valores de referencia para los índices eritrocitarios según la edad

	Hb (g/dl)	Hcto (%)	Hematíes ($\times 10^{12}/l$)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)
Sangre del cordón umbilical	13,5-19,5	42-60	3,9-5,4	98-118	31-37	30-36
1-3 días	14,5-22,5	45-67	4,0-6,6	95-121	31-37	29-37
2 semanas	12,5-20,5	39-63	3,6-6,2	86-124	28-40	28-38
2 meses	9,0-14,0	28-42	2,7-4,9	77-115	26-34	29-37
6 meses a 2 años	10,5-13,5	33-39	3,7-5,4	70-86	23-31	30-36
2-6 años	11,5-13,5	34-40	3,9-5,3	75-87	24-30	31-37
6-12 años	11,5-13,5	35-45	4,0-5,2	77-95	25-34	31-37
Mujer adulta	11,7-15,7	34,9-46,9	3,8-5,2	80,8-100	26,4-34,0	31,4-35,8
Varón adulto	13,5-17,5	39,8-52,2	4,4-5,9	80,5-99,7	26,6-33,8	31,5-36,3

Hb: tasa de hemoglobina; Hcto: índice hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

importantes son el volumen corpuscular medio (o valor medio del volumen de cada hematíe) y la hemoglobina corpuscular media, que expresa el contenido en hemoglobina de cada hematíe.

Estos últimos parámetros son más importantes que los propios hematíes y, así, mientras que la hemoglobina y el valor hematocrito son necesarios para definir lo que se entiende por anemia —o por defecto o por exceso (eritrocitosis)—, los índices eritrocitarios son útiles para la orientación diagnóstica de un gran número de anemias.

La patología de los hematíes o glóbulos rojos es consecuencia de las alteraciones en su producción o destrucción y, en un pequeño número de casos, de los trastornos funcionales de la hemoglobina.

La anemia

Se define como *anemia* 'la disminución de la cifra de hemoglobina por debajo de 13 g/dl en la sangre en el varón y de 12 g/dl en la mujer', según estableció la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999. Se acompaña de un descenso del valor hematocrito (espacio que ocupan los hematíes en un tubo después del centrifugado; el resto se denomina *plasma*) y generalmente también de una disminución de la cifra de hematíes, aunque no siempre.

La anemia puede surgir de forma aguda o de manera lenta, con instauración crónica y progresiva. Por la aparición de este trastorno se va a producir una menor oxigenación tisular (de los tejidos), con hipoxia (falta de aporte de oxígeno) en órganos y tejidos. Esta hipoxia tisular se manifiesta especialmente en aquellas estructuras que requieren mayor aporte de oxígeno, como el corazón, el sistema musculoesquelético o el sistema nervioso central. Ante una

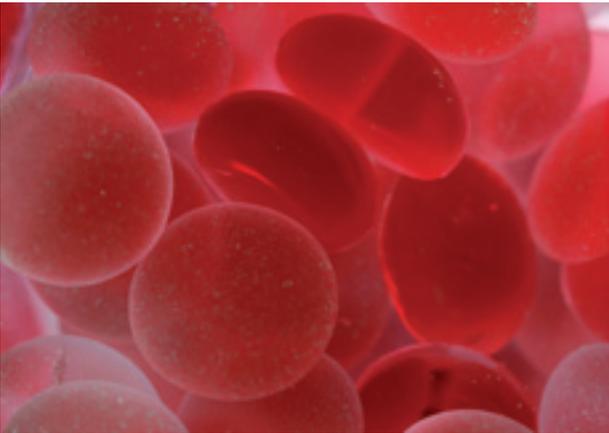
anemia, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos compensadores que tratan de paliar en parte las manifestaciones clínicas debidas a esa hipoxia tisular.

En primer lugar, se produce un aumento en el interior de los hematíes de una sustancia denominada *2,3 difosfoglicerato*, que también se une a la hemoglobina. Tiene una acción competitiva con el oxígeno, al cual le permite una liberación mayor en los tejidos, con lo que ayuda a que éstos se oxigenen mejor. Otro mecanismo compensador se produce por la redistribución del flujo sanguíneo, con una mayor llegada de sangre y, por consiguiente, de oxígeno a aquellos tejidos que requieren un mayor aporte de este elemento, como el corazón, los músculos y el cerebro. Esta redistribución hace que se observe un menor flujo en otras zonas, como, por ejemplo, el tejido celular subcutáneo y la piel, de ahí la palidez producida por la anemia.

Con este mismo objeto de conseguir una mayor oxigenación, se producen en la anemia un aumento del gasto cardíaco, una disminución de las resistencias periféricas en los vasos (es decir, vasos contraídos) y una menor viscosidad sanguínea. Este mecanismo puede producir latidos acelerados del corazón, conocidos como *palpitaciones*.

Las anemias pueden originarse por múltiples causas. Las más frecuentes se deben a una carencia de hierro (necesario para formar el hemo de la hemoglobina). Otro tipo de anemias, denominadas anemias hemolíticas, son aquellas en las que se rompen los hematíes en la sangre periférica.

Las células rojas o hematíes son importantes en la arteriosclerosis y, por lo tanto, en la formación de la placa de ateroma y en la producción de angina de pecho. La rotura de hematíes hace que se liberen cristales de coles-



Actualmente los laboratorios disponen de aparatos electrónicos automáticos que permiten determinar con gran fiabilidad los principales valores sanguíneos.

terol de estas células sanguíneas y que se depositen en las placas de ateroma. La lesión de los hematíes en ciertas anemias hemolíticas (aquellas en las se produce una rotura de los hematíes) hace que se pierda su papel antioxidante y antiisquémico, con lo que se contribuye a la formación de la placa ateromatosa. Las células rojas circulantes pueden disminuir el daño oxidativo gracias a las potentes sustancias antioxidantes contenidas en su interior, como el glutathion o la metahemoglobina reductasa.

La hemólisis (rotura de los hematíes) está asociada a la disfunción endotelial (alteraciones en la capa interior de los vasos sanguíneos) y las vasculopatías (trastornos vasculares). En condiciones normales, el óxido nítrico, producido por el endotelio o pared interna de los vasos, protege la hemoglobina intracelular mediante una barrera alrededor del hematíe y en contacto con el endotelio vascular. Durante la hemólisis intravascular se pierde esa barrera y se produce una salida de hemoglobina del hematíe, con un aumento de la hemoglobina libre en el plasma y con consumo de óxido nítrico y vasoconstricción posterior.

El óxido nítrico tiene un potente efecto antitrombótico. La depleción o bajada de óxido nítrico, además de producir vasoconstricción, activa patológicamente las plaquetas. Asimismo, genera la salida de productos de la membrana del hematíe (fosfatidil serina) que se encargan de activar el factor tisular y desencadenar la coagulación sanguínea. Este mecanismo de hipercoagulabilidad con hemólisis y progresiva vasculopatía se ha visto en pacientes con la enfermedad de la hemoglobina S (Hb S) —drepanocitosis, enfermedad producida por una hemoglobina anormal denominada S—, que cursa con isquemia (falta de aporte de oxígeno al cora-

zón) e infarto de miocardio, o con hipertensión pulmonar y en otras hemólisis (hemoglobinuria paroxística nocturna, púrpura trombótica trombocitopénica, baipás coronario, transfusión de sangre almacenada), en las que se produce activación de la coagulación y fenómenos trombóticos, alguno de los cuales afectan al corazón.

Las manifestaciones clínicas de la anemia dependen de su gravedad (que será mayor si es menor la cantidad de hemoglobina); también son factores importantes la edad del paciente y la rapidez de instauración de este proceso. Dentro de los síntomas son frecuentes los que afectan al corazón (palpitaciones, disnea o sensación de falta de aire, soplos cardíacos, angina dolorosa, insuficiencia cardíaca y síncope) y que desaparecen cuando lo hace la anemia. Estos síntomas y alteraciones son más pronunciados en pacientes ancianos con patología coronaria previa. Otros síntomas son cansancio progresivo, calambres, pérdida de fuerza, cefaleas, ruidos en los oídos, irritabilidad, falta de memoria y concentración, anorexia, trastornos gastrointestinales, amenorrea (falta de regla) y disminución de la libido o del deseo sexual.

La eritrocitosis

Con el nombre de *eritrocitosis* se describe una serie de enfermedades que presentan un aumento de la cifra de hematíes, del valor hematocrito y de la cifra de hemoglobina. La eritrocitosis, también llamada *poliglobulia*, puede ser absoluta o relativa. Esta última se produce porque hay una disminución del volumen del plasma (la parte líquida que circula por la sangre). La eritrocitosis absoluta se debe a un verdadero incremento de la masa de células rojas o hematíes y puede ser secundaria a otras patologías, como la enfermedad pulmonar, la cardiopatía cianótica, los riñones poliquísticos, el postrasplante renal y diversos tumores.

La policitemia vera es una enfermedad que afecta a la célula madre multipotencial englobada dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos, y que se caracteriza por un aumento absoluto de la masa de hematíes no producido por enfermedad pulmonar, cardíaca, renal o proceso neoplásico. Su diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos y parámetros de laboratorio. Recientemente, se ha descrito una mutación puntual en un gen (*JAK-2*) que se observa en cerca del 98% de los pacientes con este problema. Además de un crecimiento de la masa roja (incremento del valor hematocrito y hemoglobina), se observa leucocitosis (aumento de leucocitos) y trombocitosis (aumento de plaquetas).



En algunas anemias crónicas graves, los pacientes han de recibir gran número de concentrados de hematíes a lo largo de su vida.

Las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes con policitemia vera son las trombosis vasculares. Este incremento está en relación directa con el aumento de la masa eritrocitaria (es decir, el aumento de hematíes), aunque también desempeña una función la trombocitosis (el aumento de plaquetas), con la activación de las plaquetas y la salida de tromboxano (una potente sustancia coagulante que se origina por la activación de las plaquetas).

Este incremento de eventos trombóticos es frecuente en pacientes por encima de 70 años, sobre todo en aquellos que tienen una historia previa de trombosis, pero también se observa en pacientes jóvenes por debajo de 40 años. Parece que el tabaquismo y otros factores de riesgo vascular incrementan la incidencia de riesgo trombótico, con cierta independencia de la edad.

La patogenia (forma en que aparecen estos eventos trombóticos) es multifactorial, y desempeñan un papel fundamental la viscosidad sanguínea, la interacción entre hematíes y plaquetas y su adhesión al subendotelio vascular. También los leucocitos contribuyen a hacer más compleja la reología (estudio de los principios físicos que regulan el movimiento de los fluidos corporales; en este caso, de la microcirculación sanguínea).

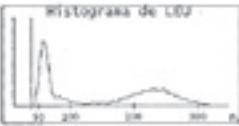
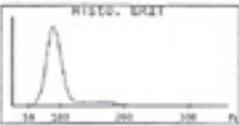
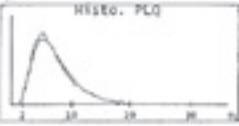
Esta viscosidad se corrige con flebotomías o sangrías para bajar el valor hematocrito. Los eventos trombóticos disminuyen gracias a bajas dosis de ácido acetilsalicílico (Aspirina®) de 100 mg diarios. La Aspirina® inhibe la enzima en el interior de las plaquetas denominada *ciclooxigenasa* y corrige el incremento de tromboxano. En dosis bajas, se ha visto que no incrementa el riesgo de hemorragias.

En un trabajo multicéntrico europeo en el que participaron varios hospitales españoles (entre ellos, el Hospital Clínico San Carlos de Madrid), se trató a los pacientes con 100 mg de Aspirina® frente al placebo (sustancia que carece de acción terapéutica). Se encontró una disminución del 53% de trombosis periférica, infartos de miocardio, embolismo pulmonar y accidentes vasculares cerebrales con pocos efectos hemorrágicos. Este estudio ha sentado las bases científicas para el uso razonado de bajas dosis de ácido acetilsalicílico en los pacientes con policitemia vera.

Los leucocitos

Los leucocitos o glóbulos blancos están encargados de la defensa del organismo frente a agresiones externas. Los que están presentes en la sangre periférica se clasifican en dos grandes grupos: polimorfonucleares (que son de tres clases: neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y mononucleares (que son de dos tipos: linfocitos y monocitos). Su recuento porcentual en la sangre periférica se denomina *fórmula leucocitaria*, que en la actualidad se puede realizar de modo automático mediante autoanalizadores. Sin embargo, el examen convencional en el microscopio del frotis teñido (muestra analizada) proporciona una valiosa información sobre las alteraciones morfológicas de los diversos leucocitos y de la posible presencia de células que no deben encontrarse en la sangre periférica, como células inmaduras o precursores de los hematíes.

La misión fundamental de los neutrófilos (uno de los tres tipos de leucocitos polimorfonucleares) es la ingestión y posterior muerte de los agentes microbianos causantes de la infección. Para cumplir su función tienen la capacidad de abandonar el torrente circulatorio y llegar al foco de infección. Para ello deben adherirse al endotelio vascular (pared interna de los vasos sanguíneos) y traspasarlo mediante la ayuda de unas sustancias denominadas *integrinas* o *moléculas de adhesión*. Estas moléculas están muy aumentadas y son liberadas durante el proceso infeccioso. Los neutrófilos también contribuyen a la migración de sustancias denominadas *citocinas*, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas (IL 1, IL 6, IL 8), que estimulan la respuesta infla-

HOSPITAL CLINICO HEMATIMETRIA		Software 2B5 D:[2222]			
Nombre:	Origen:	Sexo:			
Apellido:	Medico:				
ID paciente:	Edad:	Fecha nacim.:			
usuario 1:	usuario 2:	muestra:			
secuencia:	usuario 3:				
Fecha: 11/03/2008	ID muestra: 00000806039	Pos / Cass: 003001	ID del operadLABADMIN		
Hora: 10:00:31	muestra: CDR A Finalizado	Nombre lista: 37K3BEE5	Instrumento: Instrument 1		
		<u>Sospecha</u>	<u>Definitivo</u>		
LEU 6.3	10 ⁹ /µL				
% NEU 55.7	%				
% LIN 34.2	%				
% MON 6.6	%				
% EO 3.1	%				
% BA 0.4	%				
% ERBL 0.0	%				
# NEU 3.5	10 ⁹ /µL				
# LIN 2.2	10 ⁹ /µL				
# MON 0.4	10 ⁹ /µL				
# EO 0.2	10 ⁹ /µL				
# BA 0.0	10 ⁹ /µL				
# ERBL 0.0	10 ⁹ /µL				
					
ERIT 4.31	10 ⁶ /µL				
HGB 13.7	g/dL				
HCT 38.3	%				
VCM 88.9	fL				
HCM 31.7	pg				
CHCM 35.7	g/dL				
ADE 13.2	%				
					
PLQ 253	10 ³ /µL				
VMP 8.0	fL				
@ TCT 0.203	%				
@ ADP 16.4	%				
% RET 1.61	%				
# RET .0696	10 ⁶ /µL				
FRI 0.37	fL				
VMR 100.5	fL				
@ MVCE 78.7	fL				
@ % RAD 0.60	%				
@ # RAD .0259	10 ⁶ /µL				

La fórmula leucocitaria se puede realizar de forma automática mediante autoanalizadores. Estos analizadores nos señalan una serie de parámetros que indican, entre otros, el tipo y número de leucocitos que tiene el paciente.

matoria y son factores considerados de riesgo y/o causantes de la gravedad de la arteriosclerosis. También los neutrófilos segregan proteasas, sustancias que se acumulan en la placa y contribuyen a su posterior evolución.

La inflamación es uno de los factores que intervienen en el proceso ateromatoso y está en íntima relación con la activación de la coagulación, el inicio del trombo y su progresión. El concepto actual de arteriosclerosis como enfermedad inflamatoria ha señalado a los leucocitos y sus diferentes componentes como factores de riesgo implicados en la enfermedad coronaria.

Los monocitos (uno de los dos tipos de linfocitos mononucleares) se encargan de la destrucción de microorganismos, parásitos y virus, a los que fagocitan y digieren en su interior. Durante el primer daño al endotelio, los monocitos son reclutados en la pared de los vasos y, ya en la placa ateromatosa, se transforman en macrófagos, células que fagocitan o comen y segregan diferentes sustancias, como elastasas y colagenasas. El recuento de leucocitos o glóbulos blancos se ha considerado un factor de riesgo independiente en los pacientes que ya han presentado un infarto de miocardio. Estas células sanguíneas se incrementan en los fumadores y se produce así un efecto sinérgico para provocar episodios coronarios.

En la enfermedad coronaria estable, el recuento de leucocitos se asocia estrechamente con la reaparición de patología coronaria y con el aumento de la mortalidad, dentro de un período de 2-60 meses tras el infarto. Se ha visto en la estenosis (estrechamiento) de las arterias coronarias, documentado mediante la prueba de angiografía, cómo la cifra elevada de leucocitos monocitos se correlaciona con el número, la extensión, la gravedad y la localización de las estenosis coronarias, así como con la supervivencia global de los pacientes. También parece que cifras elevadas de leucocitos en pacientes con infarto de miocardio se correlacionan con el fallo ventricular izquierdo y el aumento de la mortalidad, en oposición a menores complicaciones y menor mortalidad cuando las cifras de estos leucocitos o glóbulos blancos son inferiores.

El mecanismo por el cual se produce esta mayor incidencia de complicaciones está en relación con el papel funcional de los leucocitos en la inflamación y en su intervención en la reología (estudio de los principios físicos que regulan el movimiento de los fluidos del organismo, en este caso la sangre). Es posible que en un futuro nuevos medicamentos antiinflamatorios y antioxidantes puedan inhibir la función de estas células y reducir así el riesgo coronario.

Las plaquetas

Son los elementos más pequeños que circulan por la sangre periférica. La cifra normal de plaquetas en la sangre varía de 150 a $400 \times 10^9/l$ ($150.000-400.000$ mm³). El aumento de la cifra de plaquetas es conocido como *trombocitosis*, que aparece cuando el recuento supera $450 \times 10^9/l$. Sin embargo, se dice que existe trombocitopenia o trombopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a $150 \times 10^9/l$.

Debido a que en la actualidad es cada vez más habitual el empleo de autoanalizadores para su recuento, a partir de la sangre total tratada con ácido etilendiaminotetraacético (una sustancia anticoagulante para que la sangre no se coagule), no es infrecuente encontrar falsas trombopenias por el efecto aglutinador del anticoagulante sobre las plaquetas. Se observa entonces una disociación entre el número de plaquetas que registra el analizador y las plaquetas halladas en el frotis (muestra de sangre periférica), en el que aparecen con frecuencia agregadas. Por ello, el examen del frotis es obligado cuando se dispone de un recuento automático de plaquetas inferior a lo normal. En diversas situaciones patológicas pueden observarse modificaciones en el tamaño y la forma de estas células de la sangre.

Las plaquetas están formadas por una membrana rica en sustancias (fosfolípidos y glicoproteínas). El citoplasma es rico en gránulos alfa, gamma y otros gránulos que contienen sustancias implicadas en el proceso de la coagulación primaria de la sangre (hemostasia primaria). Las plaquetas participan en la hemostasia primaria permitiendo su adhesión al endotelio y reparando la lesión endotelial mediante la formación del trombo hemostático plaquetar. En la función de este trombo se distinguen cuatro etapas (para una mayor información, se recomienda leer el capítulo 29 sobre la trombosis).

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la génesis de la trombosis arterial. El contacto de estas células con el subendotelio es el primer estadio de la formación del trombo arterial. Posteriormente, este paso irá seguido de la formación del trombo plasmático y la transformación del fibrógeno en fibrina. Por lo tanto, hoy día la activación de las plaquetas se considera el principal mecanismo que entra a formar parte de la placa de ateroma y de su posterior trombosis.

En la trombosis venosa, el éxtasis condiciona también una activación de las plaquetas y del resto de factores de la coagulación; por lo tanto, las plaquetas, junto

con otros muchos factores de riesgo trombótico, estarían implicadas en la producción de trombosis.

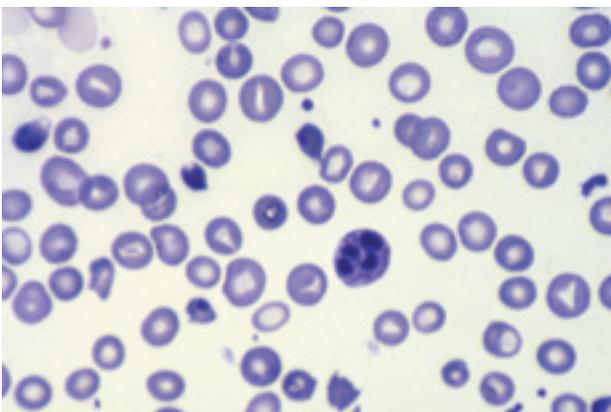
En la trombocitosis se ha demostrado una mayor activación de las plaquetas con más síntesis de tromboxano A_2 , la agregación entre ellas y la oclusión de las arterias y las arteriolas. Esto significa que estarían implicadas en las enfermedades coronaria y cerebral, así como en la enfermedad vascular periférica (tromboflebitis de los miembros inferiores). Se ha demostrado que dosis diarias de ácido acetilsalicílico (Aspirina®) de 100 mg que inhiban la enzima ciclooxygenasa son útiles para inhibir las complicaciones trombóticas, el infarto de miocardio, los accidentes cerebrales, el embolismo pulmonar y la trombosis venosa en pacientes con la enfermedad policitemia vera.

Otros factores de riesgo trombótico

Entre ellos, además de las plaquetas, existen otros factores de la coagulación, que pueden clasificarse en primarios y secundarios. Dentro de los primarios se encuentran: el déficit de antitrombina III, el déficit de proteína C, el déficit de proteína S, las alteraciones del plasminógeno tPA (activador tisular del plasminógeno) y de su inhibidor PAI-1 (inhibidor del activador del fibrinógeno de tipo 1), el déficit del factor XII y los diferentes tipos de disfibrinogenemias. Las trombosis que originan son generalmente venosas y más raramente arteriales. Otros factores de riesgo son el anticoagulante lúpico y los anticuerpos antifosfolípidos.

Enfermedad cardíaca y transfusión sanguínea

En una serie de anemias congénitas —como la talasemia mayor, la Hb S hemocigótica y otras anemias adquiridas (síndromes mielodisplásicos, aplasia medular, etc.)—, los pacientes



Eritrocitos, plaquetas y un leucocito.

han de recibir a lo largo de su vida un gran número de concentrados de hematíes. Cada uno de ellos contiene 200-250 mg de hierro, de tal manera que en un año los pacientes con anemia grave llegan a recibir 24 o más concentrados de hematíes, es decir, 4.800 mg de hierro. Al cabo de 10 años serían 48 g, cuando en el organismo en condiciones normales sólo existen 3-4 g de hierro.

Aunque el organismo presenta mecanismos precisos que regulan la absorción intestinal del hierro y su transporte a otros tejidos, no existe, sin embargo, ningún mecanismo eficaz que excrete el hierro almacenado en el organismo. Así, éste se va almacenando en el hígado, las glándulas endocrinas y finalmente el corazón. Un 67% de los pacientes con betatalasemia mayor fallece por enfermedad cardíaca.

La supervivencia de los pacientes con betatalasemia mayor ha mejorado considerablemente en los últimos años. En el pasado fallecían antes de cumplir 20 años; sin embargo, en la actualidad la supervivencia supera los 40 años. Esto se ha debido al régimen de hipertransfusión asociado a la quelación, es decir, a la eliminación de esta sobrecarga de hierro mediante medicamentos denominados *quelantes*.

Dentro de estos quelantes, el más utilizado desde hace 40 años es la deferoxamina, que ha conseguido mantener este balance negativo de hierro. Sin embargo, el método de administración es incómodo para el paciente, pues requiere de una infusión lenta subcutánea de 8-12 horas al día durante cinco días a la semana. Por ello, a pesar de ser un medicamento eficaz que ha prolongado considerablemente la supervivencia de estos pacientes, es incómodo y esto hace que algunos lo abandonen.

Muy recientemente han aparecido en el mercado dos quelantes orales de hierro, más fáciles de administrar, que se absorben por vía oral y que quelan con mayor eficacia el hierro del miocardio. Esta sobrecarga de hierro en el miocardio incrementa el riesgo de disfunción de la aurícula y del ventrículo izquierdo, con arritmias y fallo cardíaco. Dicho acúmulo de hierro puede medirse mediante ecocardiografía, comprobando la fracción de eyección, que se encuentra disminuida. También se puede estudiar mediante resonancia magnética, midiendo el tiempo de relajación T_2^* , que, cuando desciende por debajo de cifras umbral, indica afectación miocárdica por depósito de hierro. Existe, por tanto, una estrecha correlación entre la fracción de eyección y la disminución del tiempo de relajación.

Se ha visto que ambos quelantes orales de hierro son eficaces para disminuir el hierro cardíaco; aumentan su fracción de eyección o salida, e incrementan el tiempo de relajación cuando se mide con resonancia magnética.

Estos preparados son la deferiprona (su nombre comercial es Ferriprox®) y el deferasirox (su nombre comercial es Exjade®). Con Ferriprox® la dosis es de 75 mg/kg de peso/día en tres tomas, mientras que con Exjade® es de 20 mg/kg peso/día en una sola toma diaria. Su eficacia se ha visto confirmada en varios estudios prospectivos (con más de cuatro años de seguimiento) y aleatorizados (elegidos al azar). Estos estudios sugieren que la terapia con Ferriprox® y Exjade® tiene un efecto cardioprotector frente a la toxicidad cardíaca, en relación con lo que aporta la deferoxamina. El Exjade® presenta algunas ventajas sobre el Ferriprox®: sólo requiere un comprimido diario para conseguir un balance negativo de hierro y no es tóxico para la sangre. Debe controlarse periódicamente la función renal.

Consultas más frecuentes

¿Qué es la anemia y qué sintomatología produce?

La anemia se define, según la OMS, como la disminución de la concentración de la hemoglobina en la sangre por debajo de 13 g/dl en el varón y de 12 g/dl en la mujer. La anemia puede aparecer en forma aguda o de manera lenta con instauración crónica y progresiva. Como consecuencia de la anemia se va a producir una menor oxigenación de los tejidos.

Las manifestaciones clínicas de la anemia dependen de su gravedad, su rapidez de instauración y la edad del paciente. Los síntomas más frecuentes son cansancio progresivo, debilidad muscular, cefaleas, irritabilidad, palpitaciones, disnea, soplos cardíacos (denominados *funcionales*) y en personas de edad con patología cardíaca previa también aparecen angina dolorosa e insuficiencia cardíaca.

¿Qué es la policitemia vera y qué cuadro clínico produce?

Es una enfermedad que cursa con eritrocitosis absoluta (aumento de la cantidad de hematíes, hemoglobina y valor hematocrito, también denominado *aumento de la masa roja*). Se engloba dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos y, además del aumento de la masa roja, presenta un incremento de leucocitos y de plaquetas. Tiene un marcador molecular: el gen *JAK-2*.

Clínicamente, además de otros síntomas, se observan una mayor incidencia de fenómenos trombóticos en el corazón (angina de pecho e infarto de miocardio) y accidentes vasculares cerebrales (ictus). Estudios contrastados han demostrado que estos eventos trombóticos pueden prevenirse al 50% con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (100 mg de Aspirina® al día).

¿Qué papel desempeñan los leucocitos en el proceso inflamatorio y en la aterosclerosis?

La causa más frecuente de enfermedad coronaria es la aterosclerosis, considerada actualmente como una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias, en donde se forman placas de ateroma constituidas, entre otras sustancias, por grasa, calcio, células inflamatorias y células de la sangre. El concepto actual de aterosclerosis como enfermedad inflamatoria ha identificado los leucocitos de la sangre y sus diferentes componentes como factores de riesgo implicados en la enfermedad coronaria.

Tanto los monocitos como los neutrófilos (subgrupo de glóbulos blancos o leucocitos) se acumulan en la placa ateromatosa. Se considera que recuentos elevados de estas células sanguíneas constituyen un factor de riesgo independiente, que se asocia con una mayor recurrencia, gravedad y extensión del infarto, así como con una menor supervivencia en relación con los pacientes con cifras menores de leucocitos.

¿Cuál es la misión de las plaquetas y qué representan en la enfermedad coronaria?

Las plaquetas son células de la sangre que participan en la formación de la denominada *hemostasia primaria*, permitiendo su adhesión al endotelio (capa interna de los vasos sanguíneos) y reparando la lesión endotelial mediante la formación del llamado *trombo hemostático plaquetario*. Las plaquetas también participan en el proceso global de la coagulación, con la formación de fibrina (una red en la que quedan pegados los hematíes y las plaquetas). Además, estas células cumplen una función fundamental en la aparición de las trombosis arterial y venosa, interaccionando con el subendotelio vascular, adhiriéndose y agregándose, y generando así, sobre la placa ateromatosa, el trombo arterial.

Por ello, la terapéutica antiagregante constituye un pilar básico para el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria, con el fin de evitar la trombosis de las placas de ateroma.

¿Son nocivas para el organismo las transfusiones periódicas de concentrados de hematíes?

En algunas anemias crónicas graves congénitas y adquiridas, los pacientes han de recibir a lo largo de su vida gran número de concentrados de hematíes. Cada uno de ellos aporta 200-250 mg de hierro. Dado que no existen mecanismos activos que puedan eliminar el hierro del organismo, éste se va acumulando en el hígado produciendo fibrosis y cirrosis hepática. Su repercusión en los órganos endocrinos causa diabetes mellitus, entre otras enfermedades, y, a lo largo de los años, en el miocardio o músculo cardíaco genera arritmias e insuficiencia cardíaca. Es la principal causa de muerte de algunos de estos pacientes por un proceso conocido como *talasemia mayor*. La única posibilidad que tienen estos enfermos anémicos de eliminar este hierro tóxico es mediante unos fármacos llamados *quelantes del hierro*.

Existen tres preparados aprobados para su uso en pacientes con sobrecarga de hierro. La deferoxamina, de utilidad probada desde hace 40 años, resulta muy incómoda, sin embargo, para los pacientes, pues requiere una inyección subcutánea durante varios días a la semana y cada 8-12 horas diarias. También

puede ser útil por vía intravenosa. Últimamente han sido aprobados otros medicamentos quelantes, que son activos por vía oral: Ferriprox® (deferiprona) y Exjade® (deferasirox). Aunque ambos son útiles para quelar o eliminar el hierro del miocardio, el Exjade® aporta una serie de ventajas que lo hacen especialmente aconsejable en el momento actual.

Glosario

Anemia: disminución de la cifra de hemoglobina. Se acompaña de una reducción del valor hematocrito y, en ocasiones, de la cifra de hematíes.

Ciclooxigenasa: enzima que está en el interior de la plaqueta y que puede ser bloqueada por el ácido acetilsalicílico (Aspirina®) para evitar la formación de trombos.

Citocinas: sustancias producidas por los leucocitos. Son responsables de la formación y maduración de éstos.

Deferasirox: su nombre comercial es Exjade®. Es un quelante oral de hierro muy útil como protector cardíaco.

Deferiprona: su nombre comercial es Ferriprox®. Es un quelante oral de hierro muy útil como protector cardíaco.

Deferoxamina: quelante subcutáneo que elimina el hierro del organismo.

Eritrocitosis: aumento de la cifra de hemoglobina (Hb), del valor hematocrito y de los hematíes.

Hemoglobina corpuscular media: valor medio del contenido en hemoglobina de cada hematíe.

Hematíes: células hematológicas en cuyo interior se encuentra la hemoglobina, responsable de transportar el oxígeno a todos los tejidos. Son los llamados *glóbulos rojos*.

Hematocrito: espacio que ocupan los hematíes en un tubo después de centrifugado. El resto se denomina plasma.

Hemoglobina: sustancia contenida en el interior de los hematíes responsable de distribuir oxígeno a los tejidos.

Hemograma: recuento numérico y morfológico de los elementos que forman la sangre.

Hemólisis: disminución de la vida media de los hematíes en la circulación por la destrucción de éstos.

Leucocitos: células de la sangre responsables de las defensas del organismo frente a las infecciones. Son los llamados *glóbulos blancos*.

Leucocitosis: aumento de la cifra de leucocitos por encima de 10×10^9 /litro. El incremento de los leucocitos generalmente se debe a la presencia de infecciones.

Moléculas de adhesión: sustancias, también llamadas *integrinas*, que facilitan la emigración de leucocitos.

Plaquetas: células de la sangre encargadas de la formación, en primer lugar, del coágulo hemostático y, posteriormente, de la coagulación global de la sangre.

Policitemia vera: eritrocitosis absoluta de causa desconocida que produce, además del aumento de la cifra de hematíes, el incremento de plaquetas y leucocitos.

Prostaglandinas: sustancias producidas por el endotelio (capa interior) de los vasos. Son vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias.

Quelantes de hierro: sustancias (fármacos) que establecen enlaces con el hierro con el fin de eliminarlo del organismo por las heces, por la orina o por ambas, para que no dañe ciertos tejidos.

Síndromes mieloproliferativos crónicos: enfermedades de la médula ósea que se caracterizan por la hiperplasia o crecimiento anormal de todas las células hematopoyéticas.

Sustancias agonistas: sustancias que favorecen la agregación de las plaquetas: adenosil bifosfato, colágeno, trombina y adrenalina.

Trombocitosis: aumento de la cifra de plaquetas por encima de 450×10^9 /litro.

Trombopenia: disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 150×10^9 /litro.

Tromboxano A₂: sustancia vasoconstrictora (estrecha el calibre de los vasos) producida por las plaquetas. Facilita la agregación de estas células de la sangre.

T₂*: medida del hierro cardíaco mediante resonancia magnética.

Volumen corpuscular medio: valor medio del volumen de cada hematíe.

Bibliografía

BEUTLER, E. «Composición del eritrocito». En *Williams. Hematología*. 6.ª ed. Madrid: Marban Libros, 2005.

COFIÑO, R., A. ORDINAS BOUZÁ, J. C. REVERTER CALATAYUD, V. VICENTE GARCÍA, y E. ROCHA HERNANDO. «Enfermedades de la hemostasia». En P. Farreras Valentí y C. Rozman, eds. *Medicina interna*. 13.ª ed. Barcelona: Doyma, 1995.

HOFFMAN, R. «Polycythemia vera». En *Hematology. Basic Principles and Practice*. 3.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000.

VILLEGAS, A., y M. D. MORALES. «Procedimientos diagnósticos en las enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos». En M. Díaz-Rubio y D. Espinós, eds. *Medicina interna*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1994.

VILLEGAS, A., E. del POTRO, y F. A. GONZÁLEZ. «Hematopoyesis y linfopoyesis. Eritropoyesis». En C. Perezagua Clamagrand, ed. *Tratado de medicina interna*. Barcelona: Ariel, 2005.

Resumen

- La sangre es un fluido formado por una parte líquida (el plasma) y una parte sólida, constituida por las células hematopoyéticas: hematíes (o glóbulos rojos), leucocitos (o glóbulos blancos) y plaquetas. El hemograma consiste en el análisis numérico y morfológico de las células que circulan por la sangre. Actualmente se realiza mediante aparatos electrónicos automáticos. El contenido más importante del hematíe es la hemoglobina, responsable del transporte de oxígeno a los diferentes tejidos del organismo.
- Cuando existe anemia (disminución de la cifra de hemoglobina), se producen una serie de mecanismos compensadores para corregir la oxigenación de aquellos tejidos que requieren un mayor aporte de oxígeno, como el corazón, los músculos y el cerebro. La rotura de hematíes favorece la formación de la placa ateromatosa. Esta rotura de hematíes es denominada *hemólisis* y está asociada al consumo de óxido nítrico, a la disfunción endotelial y a la vasculopatía.
- En la policitemia vera (enfermedad progresiva) se ha demostrado una mayor frecuencia de eventos trombóticos en el corazón y el cerebro. El ácido acetilsalicílico (Aspirina®) en dosis bajas (100 mg diarios) puede disminuir hasta en un 53% de los casos los eventos trombóticos.
- El concepto actual de aterosclerosis como enfermedad inflamatoria ha identificado los leucocitos y sus diferentes componentes como factores de riesgo implicados en la enfermedad coronaria. Existe una correlación entre las cifras elevadas de leucocitos y un peor pronóstico en los pacientes con infarto de miocardio. Las plaquetas son las células de la sangre que desempeñan un papel fundamental en la génesis de la trombosis arterial, en la formación de la placa ateromatosa y en la producción del infarto de miocardio.