



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Anemias

■ COORDINADORES

Dr. Chiappe, Gustavo
Quim. Crisp, Renée

■ AUTORES

Dra. Aixalá, Mónica
Dra. Basack, Nora
Dra. Deana, Alejandra
Dra. Depaula, Silvia
Dr. Donato, Hugo
Bioq. Eandi Eberle, Silvia
Dra. Erramuspe, Beatriz
Dra. Estrada, Gabriela
Dra. Feliú Torres, Aurora
Dra. Fink, Nilda
Dra. García, Eliana
Bioq. Lazarowski, Alberto
Dr. Musso, Arturo
Dra. Nucifora, Elsa
Dra. Pennesi, Sandra
Dra. Varela, Viviana

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dr. Hugo Donato: *ha recibido honorarios por conferencias por parte del Laboratorio Andromaco.*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

ABREVIATURAS

Ac	anticuerpos	FOE	fragilidad osmótica eritrocitaria
ADE	amplitud de distribución del diámetro eritrocitario	G6PD	glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
AHAI	anemia hemolítica autoinmune	Hb	hemoglobina
AHAI(c)	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes	HCM	hemoglobina corpuscular media
AHAI(f)	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos	Hto	hematocrito
CHCM	concentración hemoglobínica corpuscular media	IgEV	Inmunoglobulina endovenosa
ESH	esferocitosis hereditaria	LDH	láctico deshidrogenasa
FCM	fragilidad corpuscular media	PCD	prueba de Coombs directa
		PK	piruvato kinasa
		ROE	resistencia osmótica eritrocitaria
		VCM	volumen corpuscular medio

1. ANEMIAS. GENERALIDADES

1.a DEFINICIÓN – VALORES DE REFERENCIA

Anemia se define como Hb o Hto menor de dos desviaciones estándar por debajo de la media correspondiente para la edad, sexo y estado fisiológico (Ver tablas 1, 2 y 3).

TABLA 1. Valores de referencia promedio de hemoglobina (g/dl) en los primeros meses de vida de acuerdo a peso de nacimiento

Edad	< 1.000 g	1.001-1.500 g	1.501-2.000 g	> 2.000 g
2 semanas	16,0 (13,6)	16,3 (11,3)	14,8 (11,8)	16,6 (13,4)
1 mes	10,0 (6,8)	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	13,9 (10,0)
2 meses	8,0 (7,1)	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,2 (9,4)
3 meses	8,9 (7,9)	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media – 2DS)

TABLA 2. Valores de referencia de acuerdo a la edad a nivel del mar

Edad	Hb (g/dl)	Hto (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/l)
3 meses	11,5 (9,5)	35 (28)	95 (84)	30 (27)	318 (283)
6 meses	11,5 (9,5)	35 (29)	76 (68)	27 (24)	350 (327)
12 meses	11,7 (10,0)	36 (31)	78 (71)	27 (24)	343 (321)
2 años	12,0 (10,5)	36 (33)	81 (75)	27 (24)	340 (310)
6 años	12,5 (11,5)	37 (34)	86 (77)	29 (25)	340 (310)
12 años	13,5 (11,5)	40 (35)	89 (78)	30 (25)	340 (310)
≥ 18 años					
masculino adulto	14,5 (13,0)	43 (37)	90 (80)	30 (26)	340 (310)
≥ 18 años					
femenino adulto	14,0 (12,0)	41 (36)	90 (80)	30 (26)	340 (310)
- embarazo	12,5 (11,0)	38 (33)			

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media – 2DS)

TABLA 3. Ajuste de hemoglobina y hematocrito por altitud geográfica

(Metros sobre el nivel del mar)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)
< 915	0,0	0,0
915 - 1.219	+0,2	+0,5
1.220 - 1.524	+0,3	+1,0
1.525 - 1.829	+0,5	+1,5
1.830 - 2.134	+0,7	+2,0
2.135 - 2.439	+1,0	+3,0
2.440 - 2.744	+1,3	+4,0
2.745 - 3.049	+1,6	+5,0
> 3.049	+2,0	+6,0

1.b ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio de un paciente con anemia comienza con el interrogatorio, el examen físico y los exámenes de laboratorio básicos, a saber: hemograma completo, recuento de reticulocitos y de plaquetas, perfil de hierro (ferremia, transferrinemia, saturación de transferrina y ferritina sérica), eritrosedimentación, hepatograma, función renal, perfil tiroideo, LDH y haptoglobina sérica.

Algoritmo inicial

De acuerdo a los índices hematimétricos, el recuento absoluto de reticulocitos y a la presencia de otras citopenias se sugiere el algoritmo orientativo mostrado en la figura 1.

Los índices hematimétricos y el recuento absoluto de reticulocitos nos permiten realizar una clasificación morfológica de las anemias.

Frente a un cuadro anémico es importante distinguir si están comprometidas otras líneas celulares, estableciendo un defecto global de la hematopoyesis. La tricitopenia puede presentarse en anemias megaloblásticas severas pero también

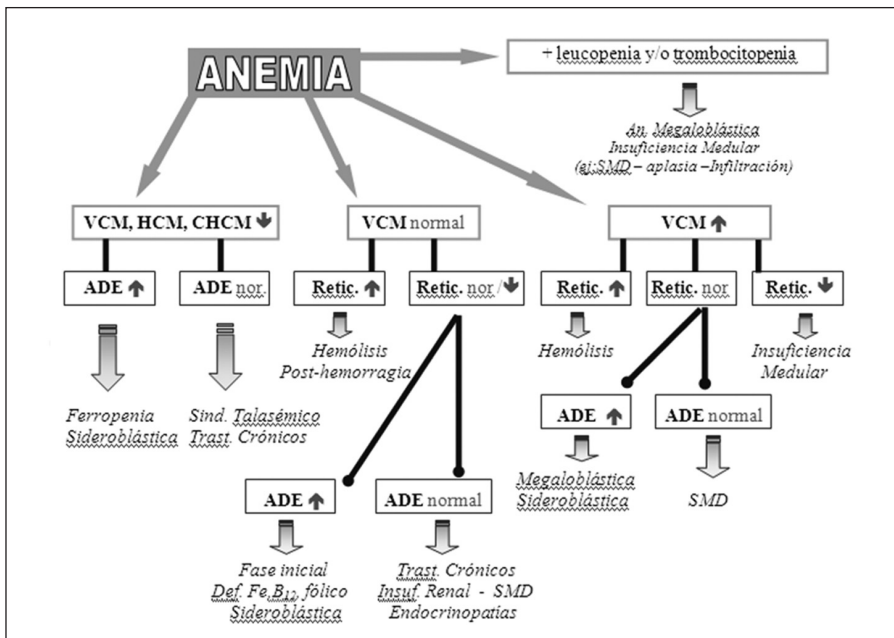


Figura 1. Algoritmo de estudio de anemias

en otros cuadros hematológicos como la aplasia medular, síndromes mielodisplásicos (SMD) o por infiltración de la médula ósea. Cuando los índices se encuentran todos disminuídos, tendremos anemias microcíticas e hipocrómicas, como es el caso de las ferropénicas, las talasemias, las anemias sideroblásticas y las de los procesos crónicos. Las ferropénicas suelen presentar mayor ADE que los síndromes talasémicos. Las fases iniciales de anemias carenciales cursan con VCM y reticulocitos normales y con hematocritos no tan bajos (32%- 33%). Las anemias normocíticas, normocrómicas con reticulocitos elevados se deben a hemólisis o a hemorragias agudas. Los cuadros hemolíticos también pueden presentar un VCM elevado ya que los reticulocitos son células jóvenes y grandes. Un VCM alto con reticulocitos y ADE normales es casi exclusivo de un Síndrome Mielodisplásico. Caracteriza a las insuficiencias medulares un VCM alto con reticulocitos muy disminuídos. En las anemias megaloblásticas, si hay deficiencia de hierro asociada, los reticulocitos suelen estar bajos, de lo contrario pueden estar dentro de lo normal pero nunca aumentados (excepto que se haya iniciado tratamiento).

Con estas bases orientativas se debe averiguar la etiopatogenia de la anemia, para lo cual se indagarán los antecedentes (personales, familiares, laborales, medicamentosos, etc.), así como otros síntomas y signos (por ej.: color de la orina, úlceras, melena, etc.) para solicitar determinaciones específicas que permitan la confirmación diagnóstica.

Estudios de laboratorio

Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.

Ver anexo sobre especificaciones inherentes a las muestras (anticoagulante, temperatura de conservación, etc.)

1.c CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dado que las determinaciones de laboratorio carecen de sensibilidad y especificidad del 100%, cuando la sospecha diagnóstica es alta se deberán realizar varias pruebas a fin de cumplimentar los criterios mínimos para establecer la etiología de la anemia.

Anemias carenciales

Anemia ferropénica

Ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, saturación de transferrina disminuída, ferritina sérica baja. Eventualmente puede realizarse medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos), receptor soluble de transferrina (aumentado) y protoporfirina eritrocitaria libre (aumentada).

Anemia megaloblástica

Vitamina B₁₂ sérica disminuida, folato sérico normal o aumentado y folato intraeritrocitario disminuido, se observan en la deficiencia de vitamina B₁₂.

Folato sérico e intraeritrocitario disminuidos y vitamina B₁₂ sérica normal, se encuentran en la deficiencia de folato.

Anemia de los procesos crónicos o de la inflamación

Ferremia baja, capacidad de transporte baja, saturación de transferrina normal o ligeramente disminuido, ferritina sérica normal o aumentada. Eventualmente, aumento del hierro medular y receptor soluble de transferrina sérico normal.

Trastornos de membrana

Esfercitosis Hereditaria

Al menos tres de los siguientes criterios:

- Presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica
- Historia familiar: diagnóstico de certeza en familiar de núcleo primario
- Algún parámetro o prueba de hemólisis incrementada positivo, con PCD negativa
- Alguna prueba de screening para esferocitosis positiva: criohemólisis, citometría de flujo con 5'EMA, fragilidad osmótica eritrocitaria, etc.
- Deficiencia de proteína de membrana por PAGE-SDS

Trastornos de la hemoglobina

Beta Talasemia menor

Al menos uno de los siguientes criterios:

- Hb F: < 10% y Hb A2: 3,5 - 10%
- Diagnóstico molecular

Alfa-Talasemia

Al menos uno de los siguientes criterios:

- Diagnóstico molecular
- Electroforesis de Hb: Banda H

Hemoglobinopatías estructurales

Al menos uno de los siguientes criterios:

- Electroforesis de Hb: banda en posición anómala
- Prueba de Hb inestable positiva
- Afinidad de la Hb por el oxígeno alterada
- Diagnóstico molecular

Hemoglobinopatías talasémicas

Al menos un criterio que asegure una alteración estructural más un criterio que asegure el fenotipo talasémico:

- Criterio de anomalía estructural
 - Electroforesis de Hb: banda en posición anómala
 - Prueba de Hb inestable positiva
 - Afinidad de la Hb por el oxígeno alterada
 - Diagnóstico molecular
- Criterio de fenotipo talasémico
 - Incremento de Hb A2 y/o Hb F
 - Diagnóstico molecular

Enzimopatías

Deficiencia de G6PD, PK y otras

Debe disponer del siguiente criterio que asegure el diagnóstico:

- Actividad enzimática disminuída (por dosaje cuantitativo)

Anemias hemolíticas inmunes

Anemia hemolítica autoinmune

- Parámetros de hemólisis (intra y/o extravasculares) positivos.
- Prueba de Coombs Directa (PCD) positiva

2. ANEMIA FERROPENICA

2.a ANEMIA FERROPÉNICA EN PEDIATRÍA

Introducción

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en el niño, observándose en mayor medida en edad preescolar, especialmente entre los 6 y 24 meses de edad. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, en nuestro país presentan anemia 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de mujeres en edad fértil. Esta prevalencia varía en las distintas regiones, alcanzando valores considerablemente mayores en las de peores condiciones socioeconómicas; p.ej., en el Noreste la prevalencia de anemia en menores de 2 años llega a casi 46%.

El recién nacido normal de término tiene reservas adecuadas de hierro, suficientes para cubrir los requerimientos hasta los 4-6 meses de edad. Éstas provienen fundamentalmente del aporte de hierro materno durante la vida intrauterina, y en menor medida del originado por la destrucción de los eritrocitos por envejecimiento durante

los primeros 3 meses de vida. Como el hierro materno es incorporado por el feto durante el tercer trimestre del embarazo, el niño pretérmino nace con menores reservas de hierro. Si bien actualmente está en discusión la influencia de la deficiencia materna sobre el estado del hierro en el neonato, la mayor evidencia parece mostrar que los hijos de madres con anemia ferropénica nacen con depósitos disminuidos de hierro. A partir de los 4–6 meses de vida el niño depende en gran medida de la ingesta dietética para mantener un balance adecuado de hierro, por lo cual la anemia ferropénica en el lactante y en la primera infancia generalmente está determinada por una dieta insuficiente o mal balanceada. El defecto habitual es la introducción tardía en la dieta o el rechazo de alimentos ricos en hierro. La incorporación temprana de la leche de vaca - antes de los 6 meses de vida - es otro factor causal de importancia. También es frecuente encontrar niños cuya dieta está principalmente basada en leche y carbohidratos. Este tipo de alimentación, aunque pobre en hierro, es generalmente adecuada en calorías, dando como resultado un niño con anemia ferropénica pero dentro del peso normal, u ocasionalmente con sobrepeso, para su edad.

Causas

El estado nutricional de hierro de una persona depende del balance determinado por la interacción entre contenido en la dieta, biodisponibilidad, pérdidas y requerimientos por crecimiento. En la Tabla 4 se muestran los requerimientos y la ingesta promedio a distintas edades. Como se observa, hay periodos de la vida en que este balance es negativo, debiendo el organismo recurrir al hierro de depósito para sostener una eritropoyesis adecuada. Durante los mismos, una dieta con insuficiente cantidad o baja biodisponibilidad de hierro agrava el riesgo de desarrollar una anemia ferropénica. En la Tabla 5 se enumeran las causas de deficiencia de hierro.

TABLA 4. Variación de la ingesta y los requerimientos de hierro en distintas etapas de la vida

Edad (años)	Requerimientos de hierro (mg/día)				Ingesta de hierro* (mg/día)
	Pérdida	Crecimiento	Menstruación	Total	
1	0,25	0,80	-	1,05	6
3	0,33	0,30	-	0,63	9
13 (varón)	0,80	0,50	-	1,30	17
13 (mujer)	0,80	0,50	0,60	1,90	15
Adulto (varón)	1,00	-	-	1,00	18
Adulto (mujer)	1,00	-	0,60	1,60	16
Embarazada	1,00	3,00	-	4,00	40

*Se absorbe aproximadamente el 10%

TABLA 5. Causas de anemia ferropénica

Absorción insuficiente
Ingesta dietética insuficiente o inadecuada
Síndrome de malabsorción
Resección intestinal
Depósitos disminuidos
Prematuros
Gemelares
Hemorragia intrauterina (transfusión feto-materna o gemelo-gemelar)
Aumento de requerimientos
Crecimiento acelerado
Lactantes
Adolescentes
Embarazo
Lactancia
Pérdidas aumentadas
Hemorragias perinatales
Hemorragias digestivas
Pérdidas menstruales excesivas
Epistaxis reiteradas
Pérdidas de sangre por otros órganos

Fisiología del hierro

La cantidad de hierro que asimila el organismo depende de la cantidad ingerida, la composición de la dieta y la regulación de la absorción por la mucosa intestinal. La biodisponibilidad depende del estado químico en que se encuentra (hemo o no-hemo) y de su interrelación con otros componentes de la dieta. El hierro hemo es el de mejor disponibilidad, pues es absorbido sin sufrir modificaciones y sin interrelacionar con otros componentes de la dieta. Por tanto, los alimentos que más hierro aportan son los de origen animal (Figura 2). En las leches, su contenido y biodisponibilidad varían enormemente. En la Figura 3 se muestra la biodisponibilidad del hierro presente en distintos tipos de leche.

Diagnóstico

Deberá basarse en:

1. Interrogatorio

- Tipo de dieta: Déficit en la ingesta de alimentos ricos en hierro, exceso de carbohidratos y leche, suplemento de hierro y tipo de suplementación, etc.

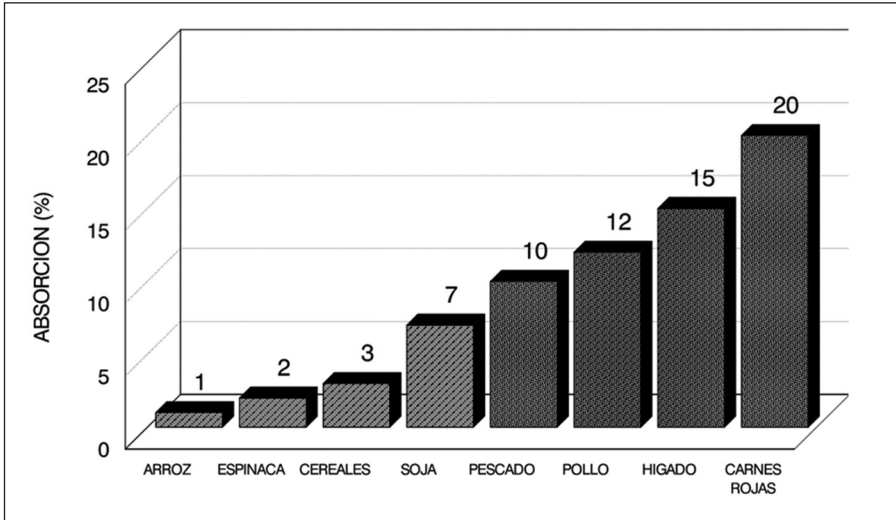


Figura 2. Absorción de hierro de distintos alimentos

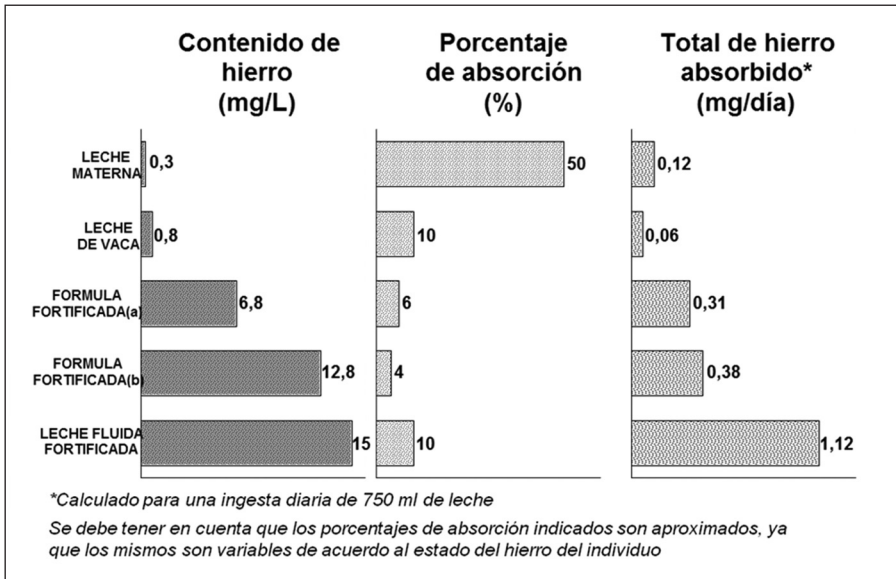


Figura 3. Biodisponibilidad del hierro en distintas leches

- Antecedentes de prematuridad, embarazos múltiples y déficit de hierro en la madre.
 - Antecedentes de patología perinatal.
 - Pérdidas de sangre: color de heces, epistaxis, hematuria, hemoptisis, etc.
 - Trastornos gastrointestinales: diarrea, esteatorrea, etc.
 - Procedencia geográfica: zonas de parasitosis (ej.: uncinariasis) endémicas
 - Hábito de pica
 - Trastornos cognitivos: bajo rendimiento escolar, etc.
2. Examen físico completo
3. Estudios de laboratorio: *ver tablas 6 y 7*
- Hemograma y frotis.
 - Morfología eritrocitaria: hipocromía, microcitosis, ovalocitosis, policromatofilia, ocasionalmente punteado basófilo dependiendo de la etapa de la deficiencia.
 - VCM: Disminuido. Los valores normales durante la infancia son variables y distintos a los del adulto, por lo que para definir microcitosis deben tomarse como referencia los valores mostrados en la Tabla 2
 - Recuento de reticulocitos: Se espera un resultado normal o bajo. Si está aumentado, investigar pérdidas por hemorragia o posibilidad de otro diagnóstico
 - Pruebas que evalúan el estado del hierro: En la tabla 7 se muestran los valores de corte recomendados para las determinaciones más habituales.
 - *Hierro del compartimiento funcional*: Ferremia, Capacidad total de saturación de hierro (CTSH), Transferrina, Porcentaje de saturación de la transferrina, Protoporfirina libre eritrocitaria, Receptores solubles de transferrina.
 - *Hierro del compartimiento de depósito*: Ferritina sérica, Hemosiderina en médula ósea.

TABLA 6. Secuencia de la depleción de hierro

PRUEBA	Estadío I Depleción de depósitos	Estadío II Eritropoyesis ferropénica	Estadío III Anemia ferropénica
Hemoglobina	N	N	D
Volumen corpuscular medio	N	N	D
Ferremia	N	D	D
Porcentaje de saturación	N	D	D
Protoporfirina libre eritrocitaria	N	N	A
Ferritina sérica	D	D	D
Hemosiderina	D	D	D

N: Normal; D: Disminuido; A: Aumentado

TABLA 7. Pruebas confirmatorias para deficiencia de hierro.
Valores de corte recomendados

Edad	Ferremia* ($\mu\text{g/L}$)	Saturación de transferrina* (%)	Ferritina sérica (ng/mL)
6 meses a 2 años	---	---	<10
2 a 4 años	<60	<12	<10
5 a 10 años	<60	<14	<10
11 a 14 años	<60	<16	<10
>15 años	<60	<16	<12

*No se recomiendan estas determinaciones antes de los 2 años de vida debido al amplio rango de distribución de los valores de referencia normales a esa edad

Prueba terapéutica: Consiste en administrar sulfato ferroso a dosis terapéuticas (3-6 mg/kg/día) y evaluar la respuesta eritropoyética. La positividad de la prueba puede evaluarse detectando un pico reticulocitario a los 5-10 días, u observando un aumento de hemoglobina ≥ 1 gr/dL a los 30 días.

OBSERVACION: Las enunciadas son las pruebas disponibles en un laboratorio medianamente equipado. Sin embargo, generalmente no es necesario recurrir a las que evalúan el estado del hierro, ya que con el extendido de sangre periférica y los índices hematimétricos se llega a una fuerte presunción diagnóstica de ferropenia, pudiéndose intentar una prueba terapéutica. Si se considera conveniente confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, las más recomendables son porcentaje de saturación y ferritina sérica. *No se recomienda realizar medulograma con la única finalidad de evaluar las reservas de hierro.*

Diagnóstico diferencial

En la Tabla 8 se muestra como realizar el diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas. En nuestro país, las causas más frecuentes son ferropenia, talasemia minor y anemia de la inflamación. Se debe tener en cuenta que algunas de estas patologías pueden coexistir (p.ej., ferropenia y talasemia minor)

Tratamiento

El tratamiento debe apuntar a corregir la anemia, almacenar hierro en depósitos y corregir la causa primaria. En algunos casos puede ser necesaria una transfusión de glóbulos rojos sedimentados.

TABLA 8. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas

ESTUDIO	Anemia ferropénica	Anemia de la inflamación	Beta talasemia heterocigota	Alfa talasemia	Anemia sideroblástica	IRIDA*	Anemia de la inflamación + déficit de Fe	Síndromes talasémicos + déficit de Fe
Ferremia	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Capacidad total de saturación	A	N/D	N	N	N/D	N/A	N/A	A
Porcentaje de saturación	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Ferritina sérica	D	A	N	N	A	N	N/A	D
Receptores solubles de transferrina	A	N	A	A	A	N/A	A	A
Protoporfirina libre eritrocitaria	A	N	N	N	N	N	A	N/A
Hemoglobina A2	N/D	N	A	N/D	N	N	N/D	N/D
Hemoglobina F	N	N	N/A	N	N	N	N	A/N/D
Hemosiderina en médula ósea	D	N/A	N	N	A	D	D	D
Prueba terapéutica	+	-	-	-	-	-	-/+	-/+

N: Normal; D: Disminuido; A: Aumentado

*Siglas en inglés de "Iron Refractory Iron Deficiency Anemia" (Anemia por Deficiencia de Hierro Refractaria al Hierro)

El tratamiento con hierro puede administrarse indistintamente por vía oral o parenteral, ya que la eficacia y el ritmo de ascenso de la hemoglobina son similares.

Vía oral: Es de elección. La dosis (calculada en mg de hierro elemental) es 3-6 mg/ kg/ día, fraccionada en 1-3 tomas diarias. El preparado de elección es el sulfato ferroso, que debe administrarse alejado de las comidas - media hora antes o dos horas después. Cuando la intolerancia al sulfato impida realizar el tratamiento, debe intentarse con otros preparados. El tiempo de administración es variable: una vez alcanzados valores normales de Hb y Hto debe continuarse, a igual dosis, durante un tiempo igual al que fue necesario para alcanzar normalización. Esta prolongación del tratamiento sirve para reponer depósitos de hierro. Las complicaciones habituales son intolerancia digestiva (náuseas, constipación, diarrea, vómitos, dolor abdominal) y coloración negruzca de dientes (reversible con la suspensión del tratamiento).

Vía parenteral: Se utilizará en casos de intolerancia digestiva severa al hierro oral, patología digestiva que contraindique la vía oral, o presunción firme de tratamiento oral insuficiente o inadecuado. La dosis total a administrar, para corregir la anemia y reponer los depósitos, se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$(Hb\ teórica\ [g/dL] - Hb\ real\ [g/dL])/100 \times volemia\ (ml) \times 3,4 \times 1,5 = mg\ de\ hierro$$

3,4 = Factor de conversión de g de Hb a mg de hierro

1,5 = Hierro de depósitos

La cantidad total de mg de hierro resultante deberá fraccionarse en dosis que no excedan de 1,5 mg/kg/día, a administrarse cada 2- 3 días. Por ej., en un niño de 10 kg con hemoglobina de 9 gr/dL y volemia de 690 ml:

$$(12,0\ g/dL - 9,0\ g/dL)/100 \times 690\ ml \times 3,4 \times 1,5 = 105,6\ mg\ de\ hierro$$

La cantidad total se deberá administrar en 7 dosis de 15 mg.

El preparado recomendado para administración intramuscular es el hierro dextrano de bajo peso molecular; para administración endovenosa se pueden utilizar el mismo preparado o hierro sacarato.

Las complicaciones que pueden observarse son: dolor en el sitio de inyección, linfadenitis regional, hipotensión arterial, shock anafiláctico, cefalea, malestar general, urticaria, fiebre, mialgias, artralgias.

Control del tratamiento y alta hematológica: Las pautas son similares, independientemente de la vía por la que se administró el tratamiento:

- Los pacientes con hemoglobina <8 gr/dL al diagnóstico se controlarán cada 7 días hasta alcanzar dicho valor, y luego cada 30 días hasta alcanzar valores normales para la edad.
- Los pacientes con hemoglobina \geq 8 gr/dL al diagnóstico se controlarán cada 30 días hasta alcanzar valores normales para la edad.
- Se dará el alta hematológica luego de haber completado un periodo de tratamiento igual al que se empleó para normalizar la hemoglobina.
- Se debe considerar la necesidad de dejar al paciente con dosis profilácticas si se considera necesario de acuerdo a su edad, tipo de dieta o patología de base.
- Se recomienda realizar un hemograma de control a los 3 meses de suspendido el tratamiento, para detectar posibles recaídas.

Causas de fallo terapéutico: Las más frecuentes son:

- Error diagnóstico
- Incumplimiento del tratamiento
- Prescripción inadecuada
- Falta de resolución de la causa primaria
- Malabsorción oculta, especialmente enfermedad celíaca.

Transfusión de sangre: La indicación de transfusión en pacientes con anemia ferropénica es una decisión clínica que debe adoptarse dentro del contexto clínico del paciente.

Profilaxis

Las dosis de hierro a administrar son:

En recién nacidos de término: 1 mg/kg/día, comenzando antes del 4º mes de vida.

En recién nacidos pretérmino (1.500-2.500 gr): 2 mg/kg/día, comenzando antes del 2º mes de vida.

En recién nacidos pretérmino de muy bajo peso (750-1.500 gr): 3-4 mg/kg/día, comenzando durante el primer mes de vida.

En recién nacidos pretérmino de peso extremadamente bajo (<750 gr): 5-6 mg/kg/día, comenzando durante el primer mes de vida.

El preparado de elección que se aconseja utilizar es el sulfato ferroso.

En todos los casos, la administración deberá prolongarse hasta los 12-18 meses de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beall CM. Adaptation to altitude. A current assesment. *Annu Rev Anthropol* 2001; 423-430.
2. Beard JL, Piñero DJ. Metabolismo del hierro. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E (eds): Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina. Buenos Aires, CESNI, 1997, p. 13-48.
3. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: e779-e886.
4. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 367: 1997-2004.
5. Comité Nacional de Hematología (Donato H, Cedola A, Rapetti MC, Buys MC, Gutierrez M, Parias Nucci R, Rossi N, Schwartzman G). Anemia ferropénica: Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107: 353-361.
6. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: *Hematology of Infancy and Childhood*. Nathan DG, Oski FA (eds). Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, p. 413-450.
7. Donato H, Rapetti C, Crisp R, Buys MC. Anemias carenciales. En: Donato H, Rapetti C, eds. *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires: Fundasap; 2005. p.39-86.
8. Donato H, Rapetti MC, Moran L, Cavo M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105: 491-497.
9. ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Buenos Aires, 2006.
10. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, et al. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 403-410.
11. Lynch SR. Absorción de hierro: Interacción con otros nutrientes. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E (eds): Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina. Buenos Aires, CESNI, 1997, p. 49-66.

12. McMillan JA, Oski FA, Lourie G, et al. Iron absorption from human milk, simulated human milk, and proprietary formulas. *Pediatrics* 1977; 60: 896-900.
13. National Research Council. Recommended dietary allowances. 9th. ed., Washington, DC: National Academy Press, 1980
14. Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr* 1978; 92: 412-416.
15. Saarinen UM, Siimes MA. Iron absorption from breast milk, cow's milk, and iron-supplemented formula: an opportunistic use of changes in total body iron determined by hemoglobin, ferritin and body weight in 132 infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 143-146.

2.b ANEMIA FERROPÉNICA EN EL ADULTO

Componente ferropénico: en esta deficiencia se reconocen tres etapas de severidad progresiva, a saber: 1) ferropenia latente o subclínica, 2) eritropoyesis ferropénica y 3) anemia ferropénica

La deficiencia de hierro en algunos grupos de riesgo particulares como los ancianos, las embarazadas y los pacientes en diálisis, obliga a reconsiderar los niveles de corte de los parámetros de laboratorio para definir la deficiencia de hierro.

Diagnóstico

Sospecha clínica

- A partir del interrogatorio: marcada sintomatología asténica, balance negativo de hierro
- A partir del hemograma: anemia microcítica hipocrómica
- Confirmación bioquímica: Ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, % de saturación francamente disminuído, ferritina sérica baja. Eventualmente medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos) y receptor soluble de transferrina aumentado (*ver tabla 8: "Diagnósticos diferenciales"*).
- Prueba terapéutica positiva (patrón oro): corrección de valores e índices eritrocíticos al corregir el balance negativo de hierro.

Estadificación: (*ver tabla 6*)

Ferropenia latente: sólo evidencia de depósitos de hierro disminuídos: ferritina baja, hemosiderina disminuída o ausente en médula ósea.

Eritropoyesis ferropénica: evidencia de aporte de hierro insuficiente para la síntesis de hemoglobina (saturación de la transferrina disminuído, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos) pero con valores eritrocíticos normales.

Anemia ferropénica: disminución de los valores eritrocíticos

Ferropenia relativa: este concepto se refiere a una disponibilidad escasa de hierro para una eritropoyesis francamente aumentada por efecto de agentes estimulantes de la eritropoyesis pese a una cantidad de hierro normal en depósitos.

Situaciones diagnósticas especiales

- *Ferremia normal*: es un dato de poco peso ya que puede tener mucha variabilidad analítica, tanto por la toma de muestra como por su procesamiento. Por el contrario la capacidad total de saturación, indicativo de la afección del organismo por el hierro, es un dato muy significativo, tanto si está aumentado (componente ferropénico) como si está en valores normales-bajos (típicamente en componente inflamatorio).
- *Ferritina normal o aumentada*: la inflamación es la causa más frecuente del aumento de ferritina en la práctica clínica, por lo que una ferritina normal o alta no descarta el componente ferropénico. En caso de patología inflamatoria evidente se proponen valores de corte más altos.
- Frente a un *perfil de hierro dudoso* la presencia de sintomatología asténica o de microcitosis son altamente sugestivas de ferropenia.
- El *paciente que recae* después de la interrupción de un tratamiento exitoso con hierro va a bajar sus valores eritrocíticos más o menos rápidamente, pero va a tardar meses en disminuir sus índices eritrocíticos (microcitosis)

Diagnóstico diferencial (ver tabla 8)

Anemia de los procesos crónicos

- Anemia leve-moderada, normocítica o ligeramente microcítica. Reticulocitos bajos.
- Ferremia baja. Capacidad total de Saturación baja (importante). % de saturación de transferrina normal o ligeramente disminuído. Ferritina alta.
- En caso de duda prueba terapéutica con hierro oral o mejor parenteral.

Talasemia menor

- Anemia leve o moderada pero francamente microcítica (en anemia ferropénica el descenso de los valores eritrocíticos es generalmente paralelo al de los índices)
- Hemogramas anteriores con Hb y VCM reiteradamente semejantes. Hemogramas previos con VCM normal descartan talasemia.
- Morfología eritrocitaria semejante pero con presencia de punteado basófilo.
- Presencia de talasemia en otros familiares.

Diagnóstico etiológico

Se debe identificar la causa del balance negativo de hierro:

- Aporte de hierro insuficiente para cubrir requerimientos basales: mala alimentación, dieta vegetariana, etc.
- Malabsorción: descartar enfermedad celíaca especialmente si prueba terapéutica con hierro oral negativa y con hierro parenteral positiva.

- Pérdidas (evidentes u ocultas): digestivas, proctológicas, ginecológicas, urinarias, nasales, pulmonares, etc.
- Requerimientos aumentados: embarazos (especialmente seguidos). Inicio de tratamiento con cobalamina o folatos (ej.: anemia perniciosa) o eritropoyetina (IRC)

Tratamiento

Revertir el balance negativo de hierro y convertirlo en positivo. Toda ferropenia, cualquiera sea su estadio, debe ser corregida.

- Solucionar la causa etiológica
- Mejorar el aporte de hierro hemínico de los alimentos (carnes, etc.)
- Medicar con hierro:
 - *Oral* (de elección): comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fumarato, etc., en general con 60 mg de hierro elemental por comprimido), jarabe o gotas: 60 - 120 mg de hierro elemental por día tomado lejos de las comidas junto con ácido ascórbico (jugo cítrico) para favorecer su absorción
 - *Intramuscular*: hierro dextran de bajo peso molecular al 5%, ampollas con 100 mg de hierro elemental, intramuscular profundo hasta 3 veces por semana.
 - *Endovenoso*:
 - hierro dextran de bajo peso molecular, ampollas de 2 ml con 100 mg de hierro elemental. Requiere prueba de sensibilidad con 0,5 ml endovenoso en 30 minutos o más, esperar 60 minutos y aplicar la ampolla disuelta por goteo en 2 horas o más.
 - hierro sacarato, ampollas de 5 ml con 100 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas endovenoso directo a velocidad no mayor de 1 ml/minuto o en goteo a 40 gotas/minuto de una dilución de 1ml/20 ml de solución fisiológica. Dosis hasta 100-200 mg de hierro elemental 1-2 veces por semana.
 - hierro carboximaltosa, ampollas de 10 ml con 500 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas (hasta 15 mg de hierro/Kg de peso) en goteo de no menos de 15 minutos por ampolla de una dilución no menor de 2mg de hierro/ml (diluir en no más de 250 ml de solución de ClNa 0,9%). Si es necesario repetir la aplicación dejar pasar por lo menos una semana. En anemias moderadas-severas en general se requiere un total de 500 mg de hierro por cada 20 Kg de peso del paciente.

Indicaciones del hierro parenteral

- Intolerancia al hierro oral
- Sospecha o existencia de enfermedad digestiva alta que desaconseje la administración de hierro oral

- Necesidad de corregir valores eritrocíticos en tiempo perentorio (por ejemplo: cirugía prevista a la brevedad) a fin de no demorar la mejoría por eventual intolerancia o incumplimiento del tratamiento por vía oral.
- Componente ferropénico severo.

Hierro intramuscular

- Ventajas: fácil administración en el paciente ambulatorio, económicamente más barato que el endovenoso.
- Desventajas: aplicación dolorosa, con tatuaje residual si la administración no fue estrictamente intramuscular o hubo reflujo hacia celular subcutáneo.

Hierro endovenoso

- Ventajas: buena tolerancia, no reacciones alérgicas con hierro sacarato o carboximaltosa, administración rápida de altas dosis de hierro. Puede ser más efectivo que el hierro intramuscular en eritropoyesis ferropénicas debidas a hiperhepcidinemia.
- Desventajas: el paciente ambulatorio requiere internación en Hospital de Día, alto costo económico. El hierro dextran requiere prueba de sensibilidad previa.

Respuesta al tratamiento

La prueba terapéutica es el patrón oro en anemia ferropénica. Una anemia ferropénica tiene que corregir valores e índices eritrocíticos con el tratamiento adecuado. Es lícito en ciertas circunstancias iniciar el tratamiento con hierro oral o parenteral aún sin tener confirmación del componente ferropénico, pero en todos los casos es necesario confirmar la respuesta completa al tratamiento:

- a los 2-4 días: aumento de la HCM reticulocitaria
- antes de la semana: mejoría de los síntomas
- a la semana (6° día en las personas jóvenes, 8° día en los ancianos): pico reticulocitario
- a las 3-4 semanas: mejoría de los valores eritrocíticos
- a los 2-3 meses: mejoría de los índices eritrocíticos
- entre 3-12 semanas: presencia de doble población eritrocitaria (microcítica en descenso, normocítica en ascenso) evidenciable por frotis o histograma de glóbulos rojos.
- a los 4 meses: corrección total de valores e índices eritrocíticos.

Situaciones especiales a los 3-4 meses

- Mejoría o corrección de índices pero mejoría parcial o nula de valores eritrocíticos: anemia ferropénica con reposición insuficiente de hierro por pérdidas persistentes importantes (persiste evidencia de componente ferropénico:

ferremia baja y especialmente transferrina aumentada: en este caso continuar ferroterapia a mayor dosis) o presencia concomitante de anemia de los procesos crónicos (transferrina baja).

- Mejoría parcial de valores pero mejoría prácticamente nula de índices eritrocíticos: anemia ferropénica (por algo mejoraron los valores, continuar por consiguiente el tratamiento con hierro) más posible componente talasémico (investigar).
- Mejoría mínimo o nula de valores e índices eritrocíticos: sospechar incumplimiento del tratamiento indicado o, si el tratamiento fue por vía oral, malabsorción. En este caso hacer prueba terapéutica con hierro parenteral y solicitar estudios para descartar enfermedad celíaca.

Tratamiento de mantenimiento

Una vez corregidos valores e índices eritrocíticos continuar tratamiento medicamentoso a dosis más bajas durante aproximadamente 3 meses a fin de llenar los depósitos de hierro. Luego suspender y controlar recaídas. Situaciones especiales:

- Las pérdidas continúan: seguir tratamiento con hierro acorde con la intensidad y duración de las pérdidas. A veces el tratamiento de reposición puede ser de larga duración (hipermenorreas premenopáusicas, Rendu Osler, proctorragias con rechazo de la cirugía, hernia hiatal, etc.)
- La causa etiológica se corrige plenamente (causa de la pérdida corregida, aporte ahora adecuado de hierro hemínico, comienzo de dieta libre de gluten, etc.): puede interrumpirse precozmente el tratamiento de mantenimiento asumiendo que a partir de la solución del problema el balance ahora positivo de hierro va a ser suficiente para terminar de llenar los depósitos, con el objetivo de verificar precozmente eventual recaída y sospechar en tal caso existencia de otra causa etiológica aún no detectada.

BIBLIOGRAFIA

1. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010 2010 338-47
2. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. Transfusion 2012 Jul;52(7):1584-92
3. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood 2010 Dec 2;116(23):4754-61

3. ANEMIA DE LA INFLAMACION

CONCEPTO

La anemia de los procesos crónicos es una anemia generalmente leve, a veces moderada, normocítica, que se instala en el contexto de patologías autoinmunes (artritis reumatoidea), infecciosas (SIDA) o neoplásicas. El común denominador es el componente inflamatorio, por lo que varios autores la denominan anemia de las inflamaciones.

FISIOPATOLOGÍA

Dos son sus mecanismos patogénicos principales, ya que la hiperhemólisis juega un rol mínimo y generalmente no detectable:

- *Freno de la eritropoyesis*: tanto por una menor producción de eritropoyetina inducida por interleukina-1 y por factor de necrosis tumoral-alfa, como por una menor respuesta de los precursores eritroides al interferón gamma y a
- *Secuestro del hierro*: por el aumento de expresión de la hepcidina regulada por la interleukina-6, la ferroportina es internalizada y degradada en las células que la expresan, principalmente enterocitos y macrófagos, impidiendo la exportación del hierro desde estas células hacia el plasma. Además la lactoferrina liberada por los neutrófilos va a captar con gran avidez el hierro sérico y entregarlo a los macrófagos, donde la síntesis de ferritina (reactante de fase aguda) va a estar aumentada para almacenar este hierro en depósito.

El freno de la eritropoyesis es el mecanismo patogénico fundamental de la anemia, pero el secuestro del hierro es el que aporta los datos bioquímicos básicos necesarios para su diagnóstico. No siempre ambos mecanismos están presentes en un paciente, por lo que no es infrecuente encontrar un paciente con freno eritropoyético inflamatorio con perfil de hierro normal, o un paciente con perfil de hierro propio de componente inflamatorio pero con valores eritrocíticos y recuento de reticulocitos normales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anemia de los procesos crónicos habitualmente es de descarte, a veces avalado por un perfil de hierro típico (secuestro del hierro, ver tabla 8) que combina:

- Una cantidad de hierro de depósito no disminuída: transferrina normal o baja (dato éste último muy importante), ferritina normal o aumentada, hemosiderina en médula ósea normal o aumentada con

- Una falta de hierro disponible en los eritroblastos para la síntesis de hemoglobina: ferremia baja pero con porcentaje de saturación de la transferrina normal o ligeramente disminuído, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos en médula ósea

TRATAMIENTO

No requiere tratamiento específico, sí el de la enfermedad de base. En determinadas circunstancias puede administrarse eritropoyetina conjuntamente con hierro. Evaluar causas y necesidades multifactoriales en las diferentes patologías de base.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis SL, Littlewood TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev.* 2012 Mar;26(2):65-71
2. Nairz M, Sonnweber T, Schroll A, Theurl I, Weiss G. The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation. *Microbes Infect* 2012 Mar;14(3):238-46
3. Price EA, Schrier SL. Unexplained aspects of anemia of inflammation. *Adv Hematol.* 2010;2010:508739
4. Roy CN. Anemia of inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010 2010 276-80
5. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease: vindication for the non-essential role of iron supplementation. *Oncology (Williston Park).* 2011 Apr 30;25(5):421-3

4. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

INTRODUCCIÓN

La anemia megaloblástica es una manifestación de un defecto en la síntesis de ADN, que compromete a todas las células del organismo con capacidad proliferativa (enfermedad megaloblástica). La expresión clínica de este defecto se hace evidente en forma precoz en aquellos territorios celulares cuya renovación es más rápida: médula ósea, epitelios mucosos y gónadas, principalmente. La síntesis defectuosa de ADN conduce a la activación de la apoptosis y a la hemólisis (intra y extramedular) causantes de la hemopoyesis inefectiva y del acortamiento en la supervivencia eritrocitaria propios de esta afección.

CAUSAS

Las causas más frecuentes de megaloblastosis son las alteraciones metabólicas de la vitamina B₁₂ y de los folatos (factores de maduración). Éstos participan en el transporte de metilos, indispensables para la proliferación y división celular. La vitamina B₁₂ también es necesaria para la síntesis de mielina.

La anemia megaloblástica puede ser adquirida o congénita, siendo más frecuente la primera (tabla 9). Los defectos primarios son mutaciones y polimorfismos genéticos (tabla 10), la mayoría de los pacientes presenta manifestaciones hematológicas y/o neurológicas en la infancia, aunque algunos se diagnostican en la adolescencia o en la edad adulta.

DIAGNÓSTICO

Comprende tres aspectos:

1. Diagnóstico de anemia megaloblástica;
2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia
3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s

1. Diagnóstico de anemia megaloblástica

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la anemia megaloblástica son de instalación lenta e insidiosa. Habitualmente la resistencia física de los pacientes es superior a lo esperado, en relación con la concentración de Hb. Los síntomas y signos propios de la anemia megaloblástica se deben distinguir de los que acompañan a las afecciones que la causan (ver tabla 11).

El compromiso de la sensibilidad profunda a las vibraciones y posiciones segmentarias, que comienza manifestándose en los miembros inferiores, es característico del *síndrome de degeneración combinada subaguda de los cordones*

TABLA 9. Causas frecuentes de megaloblastosis

Niños	Aporte insuficiente (comúnmente folatos) Mala absorción (enfermedad celíaca) Parasitosis: <i>Diphyllobothrium latum</i> (deficiencia de vit B12). Genéticas
Embarazadas (*)	Aumento de demanda Aporte insuficiente Mala absorción - Parasitosis Utilización de medicamentos (trimetoprima/sulfametoxazol, etc.) Vegetarianismo estricto (deficiencia de B12)
Adultos	Aporte insuficiente (folato comúnmente) Interferencia metabólica (medicamentos, quimioterapia) Anemia perniciosa (FI/vit. B12) Consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones (vit. B12) Enfermedades crónicas y cirugías del ap. digestivo - Parasitosis
Adultos añosos	Aporte insuficiente (deficiencia de folato más frecuente) Gastritis crónica atrófica (deficiencia de B12 por falta de factor intrínseco)

(*) La deficiencia de folato en el primer mes del embarazo puede ser causa de defectos en el cierre del tubo neural del feto.

TABLA 10. Causas genéticas de megaloblastosis

Factor Intrínseco gástrico (GIF)
Síndrome de Imerslund-Gräsbeck (CUBN y AMN)
Transcobalamina (TC II)
Haptocorrina I (HC I)
Cob(II)alamina (cblA)
Adenosilcobalamin transferasa (cblB)
Cob(III)alamina (cblC, cblD)
Metionina sintetasa (cblG)
Metionina sintetasa reductasa (cblE)
Metilnetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
Glutamato carboxipeptidasa II (mala absorción de folato)
Transportador de folato reducido (PCFT) Formiminoglutámico transferasa

pósterolaterales de la médula espinal. Esta alteración es propia de la enfermedad megaloblástica por *deficiencia de vitamina B₁₂*, y puede verse en pacientes sin anemia.

TABLA 11. Manifestaciones clínicas en la anemia megaloblástica

Síntomas	Signos físicos
- Debilidad	- Palidez de piel y mucosas
- Cansancio	- Melanodermia
- Somnolencia	- Subictericia
- Disnea de esfuerzo	- Lengua lisa y brillante
- Palpitaciones	- Pirexia
- Edemas	- Síndrome purpúrico
- Glositis	- Taquicardia y taquisfigmia
- Anorexia	- Hipotensión
- Vómitos	- Hepatomegalia
- Diarrea	- Esplenomegalia (infrecuente)
- Adelgazamiento	- Alteraciones de la sensibilidad
- Parestesias	- Ataxia (ocasionalmente)
- Cambios de carácter	
- Amenorrea	
- Impotencia	
- Infertilidad	

Estudios hematológicos

La anemia megaloblástica es una anemia macrocítica saturada (VCM > 100 fl), que presenta cambios morfológicos característicos en las células de la sangre periférica y de la médula ósea. El aumento de bilirrubina indirecta y de LDH francamente elevada en suero, es consecuencia de la eritropoyesis inefectiva y la hemólisis. El diagnóstico de la anemia megaloblástica se basa en el estudio de:

- **Sangre periférica:** La Hb puede estar muy disminuida. Los reticulocitos pueden estar aumentados porcentualmente pero no en valores absolutos. Los parámetros de maduración reticulocitaria (fracción de reticulocitos inmaduros, volumen reticulocitario medio e índice de fluorescencia media), medidos con un contador automático de reticulocitos, están elevados. En el frotis se observan macroovalocitos con punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly y anillos de Cabot ocasionalmente (megalocitos) y neutrófilos hipersegmentados. En algunos casos puede haber leucopenia y/o trombocitopenia. Si hay deficiencia de hierro asociada (no infrecuente) la anemia puede ser normocítica hipocrómica con aniso y poiquilocitosis. En la talasemia menor con deficiencia de factores de maduración (folato más frecuente), el frotis de sangre periférica muestra marcada aniso y poiquilocitosis con microcitosis, hipocromía, punteado basófilo y células en diana, con polilobocitos. La presencia de neutrófilos hipersegmentados, aún en ausencia de otras manifestaciones, obliga a investigar la existencia de una megaloblastosis.

- **Médula ósea:** es hipercelular con hiperplasia eritroide, megaloblástica. En algunos casos se puede encontrar una médula hipocelular con cambios megaloblásticos.
 - *Eritropoyesis:* los megaloblastos se caracterizan por el aumento de su tamaño global, con un núcleo de cromatina laxa y asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático (núcleos juveniles y citoplasmas más maduros).
 - *Granulopoyesis:* hay aumento de tamaño de los precursores mieloides proliferativos y freno de maduración (metamielocitos gigantes). Aumento del número de granulocitos neutrófilos con cinco y más lóbulos en el núcleo (neutrófilos hipersegmentados o polilobocitos), tanto en médula ósea y como en sangre periférica.
 - *Megacariocitos:* tienen núcleos hiperlobulados (“arracimados”), pseudohiperdiploidía, y citoplasma con escasa parcelación.
 - El hierro de depósito está aumentado. Cuando se asocia deficiencia de hierro se observa “megaloblastosis intermedia” y el hierro medular es escaso o está ausente.

2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia

Requiere la determinación de vitamina B₁₂ sérica; folato en suero y en eritrocitos; HoloTC II en plasma; homocisteína sérica; ácido metilmalónico (AMM) sérico y/o urinario y ácido formiminoglutámico (FIGLU) en orina. Ninguno de los parámetros anteriores, considerado en forma aislada, ha demostrado ser un indicador absoluto y confiable de deficiencia, por ese motivo es aconsejable realizar dos o más pruebas diferentes (tabla 12). La disminución de HoloTC II en el suero es un marcador precoz de la deficiencia de vitamina B12. Esta determinación no es afectada por la insuficiencia renal, ni por el aumento de la concentración sérica de vitamina B12 como se observa en neoplasias mieloproliferativas crónicas y hepatopatías. La compleja tecnología necesaria para realizar las determinaciones de AMM, HoloTC II y FIGLU hace que las mismas no estén al alcance de los laboratorios generales.

TABLA 12. Datos de laboratorio en la anemia megaloblástica

	Deficiencia B12	Deficiencia Folato
Vitamina B12 sérica	D	N
HoloTC sérica	D	N
Folato sérico	N ó A	D
Folato eritrocitario	N ó D	D
AMM en suero/orina	A	N
Homocisteína sérica	A	A
FIGLU en orina	N	A

A: aumentado N: normal D: disminuido

La deficiencia de los factores de maduración puede estar enmascarada por deficiencia de hierro asociada. Es conveniente también medir la ferremia, la saturación de transferrina y la ferritina sérica.

3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.

El diagnóstico de la/s causa/s de la deficiencia (tabla13) implica la realización de:

- Interrogatorio: alimentación, hábitos dietéticos, alcohol, carencias, contacto con agentes químicos, drogas, medicamentos, enfermedades médicas y quirúrgicas, oficio/profesión, etc.;
- Antecedentes familiares;
- Examen físico
- Exámenes complementarios (laboratorio, imágenes, instrumentales).

Estudios específicos:

- absorción intestinal de vitamina B12 (Schilling) y de ácido fólico;
- endoscopia digestiva alta;
- factor intrínseco en secreción gástrica;
- anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales gástricas;
- biopsia de mucosa gástrica, de yeyuno, de íleon terminal (cubilina, amnionless).

Diagnóstico diferencial

Es posible observar macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados y cambios megaloblastoides en médula ósea, que no corrigen con la administración de factores de maduración (tabla 14):

Tratamiento

Objetivos

- Prevenir las complicaciones graves como la insuficiencia cardíaca, la hipopotasemia, las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, y corregir la anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Minimizar y lograr la curación, si fuera posible, de las alteraciones o afecciones que son la causa de la anemia megaloblástica y sus complicaciones.

El tratamiento de la megaloblastosis se basa en la administración de la/s vitamina/s apropiada/s, cuya deficiencia o alteración metabólica es la causa.

Las preparaciones farmacéuticas efectivas contienen:

- Hidroxicobalamina
- Cianocobalamina (no es fisiológica)
- Acido fólico (ácido pteroilglutámico)
- Acido folínico (ácido formiltetrahidrofólico o leucovorina)

La administración se hace por vía oral, o por vía parenteral cuando la absorción intestinal está comprometida. No se debe administrar ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B₁₂ a pacientes en los que no se ha descartado previamente la

TABLA 13. Afecciones que pueden ser causa de anemia megaloblástica

- Alteraciones genéticas
- Aporte alimentario
- Tóxicos, drogas, medicamentos
- Gastropatías médicas y quirúrgicas
- Enteropatías médicas y quirúrgicas
- Hepatopatías
- Anemia perniciosa esencial y otras afecciones autoinmunes
- Hemólisis
- Neoplasias
- Enfermedades crónicas consuntivas

TABLA 14. Situaciones diferenciales

Macrocitosis	Neutrófilos hiperlobulados	Cambios megaloblastoides (sin neutrófilos hipersegmentados)	Anemia megaloblástica congénita sin deficiencia de folato/B12
<ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo - Aplasia medular - Drogas y medicamentos - Enf. pulmonar obstructiva crónica - Esplenectomía - Hepatopatía aguda o crónica - Hipotiroidismo - Ictericia obstructiva - Macrocitosis benigna familiar - Mieloma - Leucemia aguda - Reticulocitosis elevada - Síndromes mielodisplásicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertermia > 40° C - Quemaduras extensas - Polilobocitosis familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes mielodisplásicos - Leucemias mieloides agudas y crónicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica que responde a Tiamina (B1) - Oróticoaciduria hereditaria - Síndrome de Lesch-Nyhan - Anemia diseritropoyética congénita

deficiencia de vitamina B₁₂, por el riesgo de desencadenar o agravar un síndrome de degeneración combinada subaguda de la médula espinal (mielosis funicular). Si fuese necesario comenzar el tratamiento con urgencia:

- 1) tomar las muestras de sangre, médula ósea y orina para estudio,
- 2) administrar Hidroxicobalamina y Leucovorina por vía parenteral,
- 3) suplementar con potasio (oral o parenteral), si no hay contraindicación, especialmente en pacientes de edad avanzada.

La transfusión de glóbulos rojos desplasmatizados está indicada en pacientes con anemia severa sintomática, y debe realizarse lentamente para prevenir la descompensación cardíaca.

En los pacientes que no están seriamente comprometidos es posible realizar una "prueba terapéutica", que permite avalar el diagnóstico de la deficiencia. Se comienza con Hidroxicobalamina (o con Cianocobalamina) intramuscular en dosis de 2 mcg/día y se estudia la respuesta reticulocitaria durante 10-12 días. Si no hubo respuesta, se hace lo mismo con ácido fólico 200 mcg/día y, si fuese necesario, con ácido folínico después. Las dosis farmacológicas de estas vitaminas provocan respuesta inespecífica en forma cruzada.

El requerimiento fisiológico diario de vitamina B₁₂ es 5 mcg. Las preparaciones farmacéuticas contienen cantidades mucho más altas, por lo general en combinación con otras vitaminas. La administración es oral o parenteral, en forma diaria, semanal o mensual, según la patología y la respuesta al tratamiento. Hay una preparación con cianocobalamina 1 mg por comprimido y otra con 10 mg por ampolla para administración parenteral. En los pacientes con anemia perniciosa esencial se aconseja administrar 1 mg por vía intramuscular por semana durante un mes y luego una vez por mes. Concentraciones muy altas de esta vitamina administradas por vía oral pueden absorberse por difusión pasiva en el intestino delgado.

El requerimiento fisiológico diario de folato es 400 mcg. Existen preparaciones farmacéuticas con 1, 5 y 10 mg por comprimido. Hay una preparación de ácido fólico 15 mg en una ampolla, separada de otra que contiene otras vitaminas del grupo B.

El ácido folínico, para el tratamiento de la anemia megaloblástica por interferencia medicamentosa (ej. metotrexato, pirimetamina, etc.) o por defecto de la dihidrofolato reductasa, se administra por vía parenteral en dosis de 5 mg dos veces por semana. Las preparaciones farmacéuticas contienen 15 mg por comprimido, cuya absorción intestinal es irregular, y 50 mg para administración parenteral. La duración del tratamiento depende de la afección que provocó la deficiencia. En la anemia perniciosa esencial el tratamiento con vitamina B₁₂ por vía parenteral es de por vida. En la megaloblastosis por deficiente aporte alimentario, el tratamiento farmacológico se hará hasta conseguir la normalización de la dieta.

La falta de respuesta al tratamiento específico hace aconsejable considerar:

- deficiencia combinada de folato y vitamina B₁₂;
- presencia de antagonistas de los factores de maduración;
- deficiencia de hierro asociada;
- deficiencia de tiamina;
- otras patologías (talasemia, síndrome mielodisplásico, hipotiroidismo, infección, neoplasia, etc.).

Recomendaciones

Asegurar un aporte alimentario suficiente de folato (vegetales de hoja crudos, hígado) y vitamina B₁₂ (carne, pescado, leche, huevos, hígado) en la población general, especialmente niños y mujeres en edad fértil.

Suplementar con estas vitaminas a los ancianos y enfermos con afecciones del aparato digestivo, o en tratamiento con anticoagulantes orales, que no ingieren suficiente cantidad de vegetales de hoja crudos.

Suplementar a los pacientes en hemodiálisis crónica con ácido fólico (15 mg/día), vitamina B6 (100 mg/día) y vitamina B12 (1 mg/día).

Con el objeto de prevenir complicaciones neurológicas severas, no hay que administrar ácido fólico o ácido folínico *sin vitamina B₁₂* a pacientes en quienes no se ha descartado previamente la deficiencia de vitamina B₁₂.

Aconsejar a los pacientes con anemia perniciosa esencial, y a aquellos con gastritis crónica atrófica, que se controlen por endoscopia digestiva alta en forma periódica. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es más alto en estos pacientes que en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Research 2006; 4: 236-241.
2. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Therap 2003; 25: 3124-3134.
3. Carmel R, Green R, Rosenblatt S, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology 2003. Am Soc Hematol Educ Program, p. 62-81.
4. Chanarin I – “The Megaloblastic Anaemias”. 2nd ed. Oxford, England. Blackwell Scientific Publications. 1979
5. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B₁₂ status in older adults?. J Am Med Dir Assoc 2008; 9: 162-167.
6. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria). Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 17.
7. Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. Trans Assoc Am Physicians 1962; 75: 307-320.
8. Herbert V, Fong W, Gulle V, Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B₁₂ (cobalamin) absorption in patients with AIDS. Am J Hematol 1990; 34: 132-139.

9. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. USA. Elsevier Churchill Livingstone. 2005
10. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, et al. Measurement of total vitamin B₁₂ and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency. Clin Chem 2006; 52: 278-285.
11. Musso AM, Kremenchuzky S, Rochna Viola EM. Simultaneous study of the absorption of tritiated (³H) pteroylglutamic acid and ⁶⁰Co-vitamin B₁₂. J Nucl Med 1970; 11: 569-575.
12. Musso AM – Anemia Megaloblástica. Hematología 1998; 2: 31-34.
13. Salojin KV, Cabrera RM, Sun W, et al. A mouse model of hereditary folate malabsorption: deletion of the PCFT gene leads to systemic folate deficiency. Blood. 2011; 117: 4895-4904.
14. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994; 96: 239-246.
15. Shah NP, Beech CM, Sturm AC, Tanner SM. Investigation of the ABC transporter MRP1 in selected patients with presumed defects in vitamin B₁₂ absorption. Blood 2011; 117: 4397-4398.
16. Smellie WS, Wilson D, McNulty CA, et al. Best practice in primary care pathology: review 1. J Clin Pathol 2005; 58: 1016-1024.
17. Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J, et al. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. Clin Lab Haematol 2003; 25: 283-288.
18. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004; 57: 422-428.

5. ANEMIAS HEMOLITICAS

5.a GENERALIDADES

Las anemias hemolíticas son aquellas que se producen por destrucción excesiva de los hematíes, manifestándose por un acortamiento en la sobrevida de los glóbulos rojos. La sobrevida de los hematíes normales en el adulto es de 120 días. En el recién nacido es menor que en el niño mayor o en el adulto. Además, es más corta cuanto más inmaduro es el niño (tabla 15)

TABLA 15. Vida media eritrocitaria.

	Vida media Cr51 (días)	Sobrevida eritrocitaria (días)
Adulto	30,5 (26 - 35)	90 - 120
RN de término	23,3 (13 - 35)	60 - 70
RN pretérmino	16,6 (9 - 26)	35 - 50

Clasificación

Corpusculares (la mayoría hereditarias)

- Trastornos de la hemoglobina
- Membranopatías
- Enzimopatías

Extracorpúsculares (adquiridas)

- Inmunes
- No inmunes

De acuerdo a la mayor o menor efectividad de los mecanismos compensatorios frente a una hemólisis patológica, el resultado del balance entre destrucción y producción podrá llevar a alguna de las siguientes situaciones:

- Hemólisis compensada*: aumento de la destrucción con excelente capacidad de la médula ósea para formar la cantidad de glóbulos rojos necesaria para mantener un hematocrito y/o hemoglobina en valores normales.
- Hemólisis descompensada*: la destrucción de glóbulos rojos sobrepasa la capacidad de la médula ósea y el paciente presenta anemia severa.
- Hemólisis parcialmente compensada*: la médula ósea es capaz de formar glóbulos rojos en cantidad tal como para que el paciente presente anemia pero sin llegar a requerir transfusiones.

Metodología de estudio

- Anamnesis y manifestaciones clínicas
- Pruebas generales de laboratorio, para demostrar la presencia de hemólisis
- Pruebas especiales de laboratorio, para llegar al diagnóstico de la causa de hemólisis

a. Anamnesis y manifestaciones clínicas

El interrogatorio debe ser exhaustivo y dirigido fundamentalmente a los siguientes aspectos:

- Etnia
- Historia familiar (anemia, ictericia, litiasis vesicular, esplenomegalia o esplenectomía)
- Antecedentes personales (ictericia neonatal, ingesta de fármacos, abortos)

Las manifestaciones clínicas incluyen:

- Anemia aguda, crónica o recidivante, de intensidad variable, asociada a reticulocitosis.
- Ictericia
- Esplenomegalia

- Hemoglobinuria
- Presencia de anemia o hemoglobinuria después de la exposición a drogas o actividad física
- Litiasis vesicular múltiple
- Antecedente de ictericia o transfusiones en el periodo neonatal
- Signos de hiperplasia de médula ósea: ensanchamiento de los espacios intratrabeculares y cráneo con imagen de “ribete en cepillo”.

b. Pruebas generales de laboratorio

Los estudios que sirven para demostrar la existencia de un proceso hemolítico son el hemograma con recuento reticulocitario, observación del extendido de sangre periférica y las pruebas indicativas de hemólisis intra y extravascular (ver listado de pruebas de laboratorio).

c. Pruebas especiales de laboratorio

Una vez demostrada la presencia de hemólisis, y sobre la base de la sospecha diagnóstica brindada por la anamnesis, el examen físico y las pruebas generales de laboratorio, se deben solicitar los estudios especiales confirmatorios para llegar al diagnóstico etiológico. La PCD es indispensable en presencia de anemia hemolítica para la identificación de anemias inmunes. Las anemias hemolíticas corpusculares requieren múltiples estudios de muy variado grado de complejidad de realización y costos.

Orientación diagnóstica

Las anemias hemolíticas se caracterizan por la disminución de la hemoglobina con aumento de reticulocitos (anemias regenerativas). Los parámetros de laboratorio permitirán establecer si la hemólisis se produce con predominio intra o extravascular. En ambos casos, la primera prueba diagnóstica a realizar es la PCD, que permitirá poner de manifiesto la participación de anticuerpos en el proceso hemolítico pudiendo establecer la etiología de la anemia. Si la PCD resultara negativa, aún cuando el reactivo utilizado fuera polivalente (con anticomplemento), se deberá tener en cuenta la morfología eritrocitaria para realizar pruebas específicas para el diagnóstico. Si en el frotis se observa hipocromía, microcitosis con anisocitosis, dianocitos (target cells), células falciformes, etc., se procederá al estudio de posibles hemoglobinopatías. Si se observa la presencia de esferocitos o eliptocitos se procederá a realizar el estudio para membranopatías. En el caso que la morfología no sea muy concluyente deberán realizarse todas las pruebas diagnósticas de un proceso hemolítico. En la figura 4 se muestra el algoritmo de estudio recomendado.

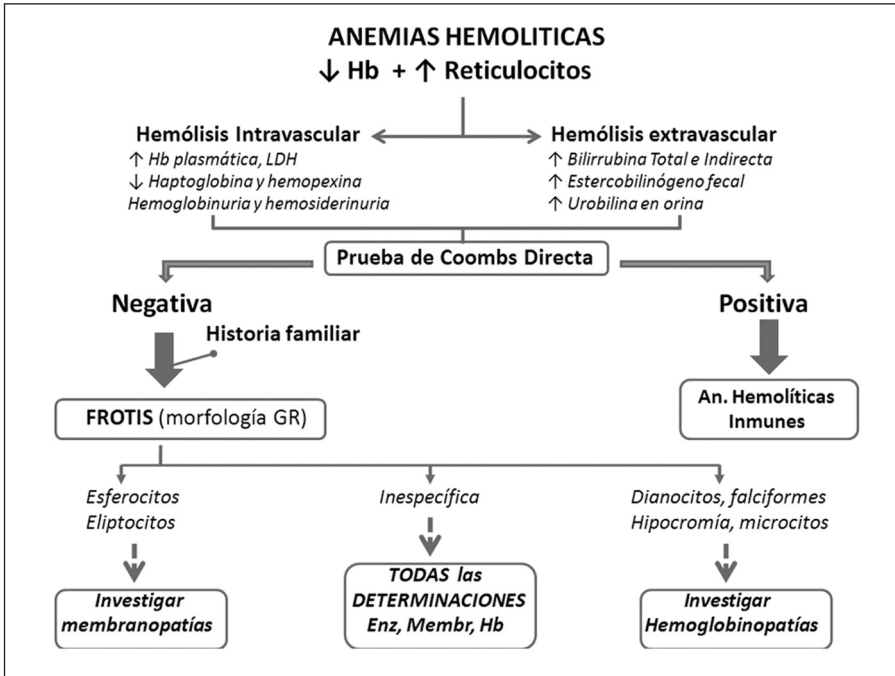


Figura 4. Algoritmo para estudio de anemias hemolíticas

5.b ANEMIAS HEREDITARIAS

Las más frecuentes en nuestra población son los síndromes talasémicos y la esferocitosis hereditaria. Si bien lo habitual es que la beta talasemia requiera establecer un diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica, excepcionalmente presenta un fenotipo hemolítico.

5.b.i TRASTORNOS DE MEMBRANA

Esferocitosis Hereditaria

La esferocitosis hereditaria se origina por defectos cuali y/o cuantitativos de la espectrina o de las proteínas que unen la espectrina a la membrana (ankirina, proteína 4.2, banda 3) conduciendo a la formación de hematíes de forma esférica, osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo, dando como resultado una sobrevida eritrocitaria acortada.

La ESH ocurre en todos los grupos étnicos y raciales, pero es particularmente frecuente en la población de Europa del norte, con una prevalencia reconocida de 1 en 5.000 personas. En nuestro país no existen estimaciones de prevalencia, pero es la membranopatía más frecuentemente observada.

Transmisión genética

La ESH puede ser transmitida en forma autosómica dominante o recesiva. La más frecuente, presente en el 75% de las familias afectadas, es la autosómica dominante, en la cual uno de los progenitores presenta evidencia clínica y/o de laboratorio de la enfermedad. En el 25% restante ambos padres presentan estudio hematológico y pruebas habituales de laboratorio normales; son las llamadas formas recesivas o no-dominantes. En este grupo se estima que aproximadamente la mitad de los casos son verdaderas formas recesivas, mientras que en el 50% restante se trata de mutaciones de novo.

Diagnóstico

La ESH se expresa a través de una combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio. La enfermedad se manifiesta por primera vez generalmente en lactantes o niños mayores, más raramente en la adultez.

a. Manifestaciones clínicas

Los signos clínicos típicos son anemia, ictericia y esplenomegalia. La presencia de litiasis biliar es frecuente, ya sea acompañando a las otras manifestaciones o, en algunos casos, como única manifestación evidente de la enfermedad. El síntoma de presentación más común (aproximadamente 50% de los casos) es la anemia, pero en 10 a 15% de los pacientes pueden ser la ictericia y/o la esplenomegalia. Aproximadamente las 2/3 partes de los pacientes con ESH cursan con una hemólisis parcialmente compensada. La ictericia, a predominio indirecto, en muchas oportunidades se manifiesta durante una infección viral. La esplenomegalia se detecta en 50% de los lactantes afectados, y en 75 a 95% de los niños mayores o adultos, siendo generalmente moderada.

b. Datos de laboratorio general

- Hemograma: Los niveles de Hb pueden estar dentro de los límites normales (hemólisis compensada) ó alcanzar valores por debajo de 8 g/dl en las formas severas. Los valores de CHCM están habitualmente por encima de lo normal. El VCM y la HCM están dentro de valores normales. La ADE está significativamente aumentada. Los esferocitos en el frotis se pueden observar en casi la totalidad de los pacientes con ESH severa, pero solo en 25 a 30% de las formas leves.

- Reticulocitos: Están siempre elevados, su nivel está en relación con la severidad de la hemólisis. La excepción a esta situación se puede dar en los recién nacidos y en el transcurso de las crisis aplásicas.
- Pruebas indicativas de hemólisis: hemólisis fundamentalmente extravascular.

c. Pruebas de laboratorio especializado

Las pruebas tradicionales requieren el procesamiento inmediato de la muestra. Pruebas diagnósticas desarrolladas posteriormente permiten diferir el procesamiento y utilizan menores cantidades de sangre pero los valores de corte para el diagnóstico de ESH deben ser establecidos e informados en cada laboratorio.

- *Autohemólisis*: Aumentada, corrige con el agregado de glucosa. Puede no observarse corrección si existe un gran número de eritrocitos condicionados (pre-líticos). En la AHAI generalmente la presencia de glucosa incrementa marcadamente la hemólisis.
- *Curvas de Fragilidad Osmótica Eritrocitaria (FOE)*: Incrementada (o ROE disminuida). La curva diferida permite acentuar las diferencias respecto de la población eritroide normal. No utilizar como parámetro únicamente la FCM ya que puede ser normal aunque coexistan poblaciones con diferentes resistencias osmóticas.
- *Crioemólisis hipertónica*: Aumentada. Es una prueba altamente específica y sensible.
- *Citometría de Flujo con 5'EMA*: Disminuida respecto del promedio de fluorescencia obtenida en 6 controles normales procesados simultáneamente. Es una prueba de gran especificidad y sensibilidad.
- *Fragilidad eritrocitaria por citometría de flujo*: Porcentaje de eritrocitos residuales viables muy disminuido.
- *Electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) de membranas eritrocitarias*: Es un estudio laborioso, no disponible habitualmente, que permite identificar la/s proteína/s deficientes.
- *Diagnóstico molecular*: Requiere identificar previamente la/s proteína/s deficientes para luego secuenciar el gen apropiado. Este estudio no está disponible para diagnóstico en nuestro país.

Problemas diagnósticos provocados por la coexistencia de ESH con otras anemias

Algunas patologías (ictericia obstructiva, deficiencia de hierro fóllico o vitamina B12), pueden complicar el diagnóstico de ESH por su interferencia sobre las manifestaciones clínicas y la normalización de las pruebas de laboratorio tradicionales (autohemólisis y FOE). La coexistencia con talasemia menor puede empeorar, mejorar o no modificar la severidad clínica de la ESH.

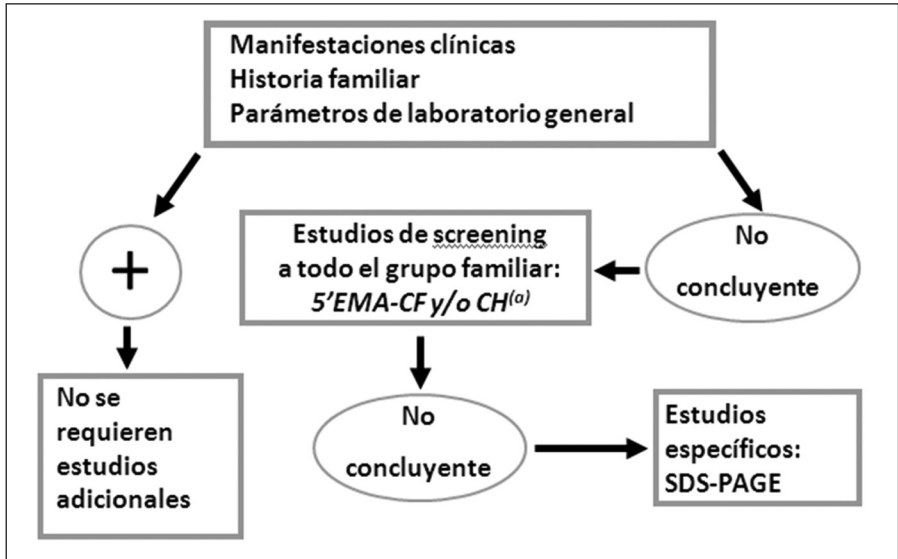


Figura 5. Algoritmo diagnóstico recomendado para Esferocitosis Hereditaria^{3,4}

Algoritmo diagnóstico

No se requieren estudios especiales si las manifestaciones clínicas y de laboratorio general son inequívocas cuando se dispone del diagnóstico certero para miembros del grupo familiar primario. Para asegurar el diagnóstico se recomiendan pruebas de laboratorio especializado siendo las recomendadas la criohemólisis y la citometría de flujo con 5'EMA por ser más específicas y sensibles. Sólo excepcionalmente se requiere la determinación de la proteína/s deficiente mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con la finalidad de detectar portadores sanos o en aquellos casos en que las pruebas habituales arrojen resultados en valor límite.

Formas clínicas

La ESH puede presentarse con distintos grados de severidad

Portadores sanos: No presentan anemia, ictericia ni esplenomegalia, y en el extendido de sangre periférica no se observan esferocitos. La enfermedad se evidencia sólo por una ligera reticulocitosis (en promedio $2,1 \pm 0,8\%$), fragilidad osmótica diferida ligeramente aumentada o autohemólisis aumentada. En algunos casos la única alteración se encuentra a través del análisis de las proteínas de membrana. *ESH leve:* La anemia es muy leve o inexistente ($Hb >10$ g/dL). Generalmente tampoco tienen ictericia ni esplenomegalia. La enfermedad se puede hacer evidente

durante el curso de enfermedades virales, embarazo o ejercicio. Generalmente estas formas clínicas se diagnostican durante la realización de estudios familiares, o por la aparición de esplenomegalia o litiasis biliar en niños mayores o adultos. *ESH moderada*: Anemia con Hb entre 8 y 10 g/dL, recuentos reticulocitarios cercanos a 10% y bilirrubinemia entre 2 y 3 mg/dL. Se ve tanto en pacientes con formas dominantes como con recesivas. Las crisis aplásicas son de frecuente aparición. *ESH severa*: Anemia severa (Hb < 8 g/dl), por lo que son transfusión-dependientes. Además de los esferocitos característicos, la morfología eritrocitaria en muchas oportunidades muestra esferocitos con contornos irregulares y/o poiquilocitos. Esta forma clínica se ve casi exclusivamente en pacientes con la forma recesiva de la enfermedad. Además de los riesgos inherentes a la politransfusión, estos pacientes sufren con frecuencia crisis aplásicas. Con el paso de los años pueden desarrollar retardo de crecimiento, maduración sexual retardada y facies "talasémica".

Situaciones especiales

ESH en el recién nacido: La ictericia es el síntoma más frecuente de la ESH en período neonatal. Generalmente la hiperbilirrubinemia aparece en las primeras 48 horas de vida. La anemia se ve sólo en 43% de estos pacientes. En el recién nacido la esplenomegalia es muy poco frecuente. La presencia de esferocitos en el frotis puede deberse a Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por incompatibilidad ABO, una patología que es mucho más frecuente que la ESH y constituye un diagnóstico diferencial durante el período neonatal. El hecho de que la ESH se manifieste o no en el recién nacido no parece tener ninguna relación con la evolución clínica o los requerimientos transfusionales del paciente una vez superado el período neonatal. *ESH en la mujer embarazada*: Las mujeres embarazadas con ESH presentan una anemia más severa que la habitual del embarazo. Las crisis hemolíticas no son frecuentes, pero pueden presentarse.

Complicaciones

- *Litiasis biliar*: es una de las complicaciones más comunes, diagnosticada generalmente entre los 10 y 30 años de edad. Se sugiere el control periódico ecográfico anual a partir de los 4 años de edad. En la co-herencia de ESH y síndrome de Gilbert, la incidencia de litiasis biliar es 5 veces mayor que en la población general.
- *Crisis*: En la ESH se pueden manifestar tres tipos de crisis que llevan a agravamiento súbito de la anemia.
 - Crisis hemolíticas: Son las más frecuentes. Se presentan durante el curso de infecciones virales de cualquier tipo, y en niños menores de 6 años, pero también pueden aparecer espontáneamente y a cualquier edad. Habitualmente son de intensidad leve a moderada, manifestándose como exacerbación de la sintomatología habitual de anemia, ictericia, hiperreticulocitosis y es-

plenomegalia, y no requieren transfusiones. En algunas oportunidades son severas, presentando vómitos, dolor abdominal y esplenomegalia dolorosa, requiriendo hospitalización, transfusiones y control estricto.

- Crisis aplásicas: Son menos frecuentes que las hemolíticas pero mucho más graves, pudiendo llevar a insuficiencia cardíaca congestiva y muerte. El agente causal es el Parvovirus B19, agente etiológico de la 5° Enfermedad (Eritema Infeccioso). En pacientes con ESH o cualquier otra anemia hemolítica crónica se observa fiebre, dolor abdominal y mialgias pero rara vez se evidencia el exantema característico. Simultáneamente con esta sintomatología, se produce agravamiento de la anemia, palidez y debilidad, con marcado descenso del recuento reticulocitario y disminución de los niveles de hiperbilirrubinemia. Este cuadro hematológico generalmente va acompañado de ligera trombocitopenia y neutropenia. La duración de estas crisis es de 10 a 14 días, y la caída promedio de la hemoglobina es al 50% de los valores basales, por lo que requieren terapia transfusional con frecuencia. En algunas oportunidades, la infección por Parvovirus B19 y la consecuente crisis aplásica son la manifestación inicial de la ESH. Esta situación se produce especialmente en aquellos pacientes con hemólisis compensada, que generalmente no tienen diagnóstico previo de la enfermedad por no padecer anemia.
- Crisis megaloblásticas: Son muy poco frecuentes, y debidas a deficiencia de folatos. Es para evitar esta complicación que todos los pacientes con anemias hemolíticas crónicas deben recibir suplementos adecuados de folato.
- *Úlceras de piernas*: Las úlceras indoloras, así como la dermatitis eritematosa crónica, son de rara aparición, y se corrigen con la esplenectomía.
- *Gota*: Es una rara complicación en los adultos, que también corrige con la esplenectomía.
- *Focos de hemopoyesis extramedular*: Se desarrollan en el adulto, de localización principalmente paraespinal o en tórax posterior o en el hilio renal. Se observan incluso en pacientes con ESH leve. La RMN permite diferenciar estos focos hemopoyéticos de verdaderos tumores en crecimiento. Si el paciente es esplenectomizado, estas masas detienen su crecimiento y van a la degeneración grasa, pero no reducen su tamaño.
- *Insuficiencia cardíaca*: Si el paciente con ESH presenta además algún trastorno cardíaco, la anemia crónica que padece puede hacer empeorar su insuficiencia cardíaca. Esta situación se ve especialmente en pacientes adultos mayores

Tratamiento

Terapia transfusional: La transfusión es una decisión personalizada basada en el estado clínico del paciente y los factores agravantes que pudiera presentar. Generalmente se indica con niveles de Hb por debajo de 7 g/dL.

Esplenectomía: Se recomienda no realizarla antes de los 6 años de edad. La esplenectomía corrige la sintomatología de la enfermedad en casi todos los pacientes. La anemia y la hiperbilirrubinemia se corrigen totalmente. El recuento reticulocitario descende a valores normales o cercanos a lo normal. En algunos raros casos en que la esplenectomía no corrige totalmente los síntomas, igualmente se produce una franca mejoría.

Los siguientes lineamientos son los habitualmente más aceptados para su indicación:

- ESH severa: Mandatoria
- ESH moderada sintomática (calidad de vida, fatiga, úlceras de pierna, etc.): Habitualmente indicada
- ESH moderada asintomática: Controvertida. Decisión personalizada consensuada entre médico y paciente.
- ESH leve: Controvertida. Habitualmente no indicada
- ESH de cualquier severidad con indicación de colecistectomía por litiasis biliar: Mandatoria

La esplenectomía debe siempre acompañarse de colecistectomía si el paciente presenta litiasis biliar.

La vía laparoscópica es de elección para el procedimiento quirúrgico.

La principal limitación para realizar una esplenectomía es el riesgo de sepsis fulminante post-esplenectomía aunque evidencias recientes demuestran que las complicaciones son infrecuentes (<1%). Previa a la intervención quirúrgica el paciente debe recibir, por lo menos 2 semanas antes, vacunación contra Haemophilus Influenzae, Neumococo y Meningococo. Luego de realizada la esplenectomía, deberá recibir profilaxis con penicilina, ya sea diariamente por vía oral o mensualmente por vía intramuscular. En niños pequeños es preferible utilizar amoxicilina. El tiempo de administración de este tratamiento profiláctico no está aun claramente establecido. Se recomienda frente al desarrollo de fiebre en un paciente esplenectomizado la toma de cultivos y medicación antibiótica parenteral dentro de las primeras 48-72 hs.

Acido fólico: Es imprescindible la suplementación con ácido fólico en las ESH moderadas y severas. Es materia opinable su indicación en los casos leves. La dosis recomendada es de 2,5 mg/día en menores de 5 años, y 5 mg/día posteriormente.

Tratamiento durante el embarazo: Se debe duplicar la dosis de ácido fólico que recibe habitualmente durante todo el período del embarazo.

Tratamiento en el recién nacido: El riesgo de kernicterus está siempre latente, por lo que la exanguineotransfusión puede ser necesaria a veces. Sin embargo, la enorme mayoría de estos neonatos pueden ser controlados con luminoterapia. A veces la anemia es lo suficientemente severa como para requerir transfusión. En algunos pacientes la anemia persiste, sin que se produzca una respuesta eritropo-

yética adecuada al grado de anemia. En estos casos se puede intentar tratamiento con eritropoyetina humana recombinante a dosis de 500 a 1250 UI/ kg/ semana para evitar o disminuir el requerimiento transfusional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aramburu Arriaga N, Fernández Cuesta MA, Martínez Gonzalez MJ, Astigarraga Aguirre I, Fernandez-Teijeiro Alvarez A, Navajas Gutierrez A, et al. Hereditary spherocytosis in neonates. Review of our casuistics. *Ann Esp Pediatr* 2000; 52:569–572
2. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* 2012; 97:516-523.
3. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P On behalf of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;126:455–474
4. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol.* 2012 ;156:37-49
5. Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood* 1983; 61: 889-910.
6. Crisp RL, Solari L, Vota D, García E, Miguez G, Chamorro ME, et al. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'- maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina. *Ann Hematol* 2011; 90:625-634.
7. Crisp RL, Solari L, Gammella D, Schwartzman GA, Rapetti MC, Donato H. Use of capillary blood to diagnose hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012; doi:10.1002/pbc.24157.
8. Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Martorelli D. Anemias hemolíticas. En: Donato H, Rapetti MC (eds): *Hematología Neonatal*. Fundasap, Buenos Aires, 2007; p. 57-108.
9. Girodon F, Garçon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Feneant- Thibault M et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol* 2008; 140:468–470
10. Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg, Fisher DE, Lux SE (eds) *Hematology of Infancy and Childhood*. Saunders, Philadelphia 2009; p. 659–838.
11. King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2000; 111:924–933
12. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, et al .Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica* 2008; 93:1310–1317
13. Rapetti C, Donato H, Crisp R, Martorelli D. Anemias hemolíticas. En: Donato H, Rapetti C (eds): *Anemias en Pediatría*. Fundasap, Buenos Aires, 2005; p. 87-134.
14. Streichman S, Gesheidt Y, Tatarsky I. Hypertonic cryohemolysis: a diagnostic test for hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 1990; 35:104–109
15. Won DI, Suh JS. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. *Cytometry* 2009; 76B: 135-141.

5.b.ii. TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones de la síntesis de las cadenas de globinas, pudiendo ser estructurales, talasémicas o combinación de ambas. Los síndromes talasémicos son hemoglobinopatías hereditarias con déficit cuantitativo de la síntesis de cadenas de globina. En las hemoglobinopatías talasémicas, además del déficit cuantitativo, el defecto genético determina alguna modificación de la estructura primaria de la cadena de globina. El cuadro clínico es generalmente leve en los pacientes heterocigotas y moderados o severos en los pacientes homocigotas o dobles heterocigotas y guarda relación directa con el grado de desbalance entre la cantidad de cadenas alfa y beta sintetizadas.

Clasificación y cuadros clínicos

1. Según la cadena de globina sintetizada deficientemente las talasemias se clasifican en alfa, beta, gamma, delta, delta-beta, gamma-delta-beta, etc.

- *Alfa talasemia*. Dado que existen 4 copias de genes alfa (genotipo normal: $\alpha\alpha/\alpha\alpha$) y que las alfa talasemias son frecuentemente deleciones, se las suele clasificar según el número de genes funcionantes: mutaciones α^+ ($-\alpha$) o α^0 ($--$) según que se sintetice una cantidad disminuida o nula respectivamente de alfa globina a partir del alelo defectuoso.
 - $-\alpha/\alpha\alpha$ alfa talasemia silente
 - $--/\alpha\alpha$ o $-\alpha/-\alpha$ portador alfa talasemia
 - $--/-\alpha$ enfermedad con Hemoglobina H
 - $--/--$ hidropesía fetal con Hemoglobina Bart's
- *Beta talasemia*: se deben principalmente a mutaciones puntuales. Genotipos β^+ o β^0 según que se sintetice una cantidad disminuida o nula respectivamente de beta globina a partir del alelo defectuoso.
 - Talasemia menor: habitualmente heterocigota. Anemia microcítica leve, generalmente asintomática.
 - Talasemia intermedia: β^+ homocigota, β talasemia más triple α , etc. Anemia moderada/severa, no transfusión dependiente.
 - Talasemia mayor: β^+/β^0 , β^0/β^0 , etc. Anemia severa, transfusión dependiente.
- *Gamma talasemia*: genotipos γ^+ o γ^0 , con importancia clínica sólo en el feto.
- *Delta talasemia*: sin importancia clínica.
- *Delta-beta talasemia*: anemia leve, microcítica e hipocrómica.
- *Gamma-delta-beta talasemia*: muy poco frecuente.

2. Según la severidad del cuadro clínico los síndromes talasémicos se clasifican en leves (talasemia menor, alfa talasemia silente, portador alfa talasemia, delta-beta talasemia, etc.) y severos (mayor, intermedia, enfermedad con hemoglobina H, hidropesía fetal con hemoglobina Bart's, etc.)

Síndromes talasémicos leves

Toda anemia leve francamente microcítica sin evidencia de componente ferropénico ni presencia de esquistocitos debe hacer pensar en un síndrome talasémico leve.

TABLA 16. Síndromes talasémicos leves (pacientes heterocigotas)

Síndrome talasémico	VCM	Fenotipo (adulto)		Genotipo	Base molecular	
		Hb A2	Hb F		Delección	Mutación
β tal	D	A	N	$\beta^+ \beta^0$	+	+++
α tal	D	D/N	N	$\alpha^+ \alpha^0$	+++	+
δ tal	N	D	N	$\delta^+ \delta^0$	+	++
γ tal	N	N	D	γ^0	+	--
$\delta\beta$ tal	D	D	A	$(\delta\beta)^0$	+	--
$\gamma\delta\beta$ tal	D	D	D	$(\gamma\delta\beta)^0$ (LCR $\gamma\delta\beta$) ⁰ (LCR) ⁰	+	--
PHHF (*)	N	N	A	$(\delta\beta)^0$	--	+
	N	N	muy A		+	+

N: normal A: aumentado D: disminuido

LCR: locus control región

(*) PHHF (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal): no es un síndrome talasémico ya que no hay disbalance en la síntesis de cadenas (VCM normal).

Talasemia menor

- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM) (diferente de la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos).
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos, punteado basófilo.
- Perfil de hierro normal.
- Electroforesis de hemoglobina: hemoglobinas A y A₂ con cuantificación de Hb A₂ mayor de 3.5%.
- Estudio familiar positivo.

Comentarios

El diagnóstico de talasemia menor surge del conjunto de criterios citados previamente, pero no siempre el cuadro es típico o están presentes todos los criterios:

- El estudio familiar es de fundamental importancia no sólo para confirmar que hay un componente hereditario en la anemia del propósito, sino también

para verificar que todos los portadores del defecto genético en la familia compartan un cuadro clínico y bioquímico muy semejante. De no ser así habrá que investigar qué factores hereditarios o adquiridos agregados son responsables de la heterogeneidad.

- Hay genotipos β^+ muy leves (β^{++}) que determinan cuadros clínicos prácticamente silentes con valores e índices eritrocíticos y cuantificación de hemoglobina A_2 apenas alterados o incluso en rango normal. Aquí el estudio familiar es fundamental y el diagnóstico definitivo generalmente debe hacerse por biología molecular (en la práctica secuenciación del gen de beta globina)
- La coexistencia de componente ferropénico puede confundir el diagnóstico de talasemia menor al modificar la relación entre valores e índices eritrocíticos y disminuir la intensidad del punteado basófilo o la elevación de la hemoglobina A_2 . En este caso habría primero que corregir la ferropenia y repetir luego los estudios específicos. En situaciones confusas una prueba terapéutica con hierro puede despejar muchas dudas.
- En caso de que la sospecha de componente talasémico sea alta pero la cuantificación de hemoglobina A_2 no esté elevada se puede sospechar: a) la co-existencia de componente ferropénico que corresponde diagnosticar y eventualmente tratar, b) beta talasemia silente, como se mencionó precedentemente, c) delta-beta talasemia ó d) alfa talasemia.. El valor de hemoglobina A_2 puede ser orientador en este sentido, ya que un valor más cercano al límite superior que inferior va a ser sugestivo de talasemia menor, pero la inversa va a hacer pensar en alfa talasemia o en componente ferropénico importante.
- En caso de una anemia microcítica hipocrómica con banda anómala en la electroforesis de Hb, puede corresponder a una hemoglobinopatía talasémica por Hb Lepore (banda en zona S) o Hb E (banda en zona C)
- El estudio molecular habitualmente no es necesario para la confirmación diagnóstica de una talasemia menor, salvo en caso de estudio prenatal o preimplante.
- Se debe tener en cuenta que la proporción normal de las hemoglobinas F y A_2 puede verse alterada en algunas patologías adquiridas (tablas 17 y 18).

Alfa Talasemia

- La alfa talasemia silente cursa habitualmente con valores e índices eritrocíticos (principalmente HCM) en rango estrictamente normal o próximos al límite inferior. El portador de α -talasemia tiene generalmente valores y, sobre todo, índices eritrocíticos ligeramente por debajo del límite inferior del rango de referencia
- En estos casos, la sospecha de que se trata de una α y no de una β -talasemia surge a partir de la cuantificación de las fracciones de hemoglobina, donde la HbA₂ va a estar más cerca del límite superior en caso de β -talasemia y más cerca del inferior en caso de α -talasemia.

- En caso de α -talasemia silente el estudio familiar va a permitir identificar a otros miembros con valores e índices eritrocíticos y hemoglobina A2 similares a los del propósito. En caso de un presunto portador de alfa-talasemia el estudio familiar va a ser importante para sugerir el patrón de herencia (α^0 heterocigota o α^+ homocigota) y orientar así el estudio molecular hacia variantes α^0 ($--^{20.5}$ o $--^{Med}$) o α^+ ($\alpha^{3.7}$)
- La confirmación diagnóstica pasa ineludiblemente por el estudio molecular.

TABLA 17. Causas de aumento adquirido de Hb F

Patología	% Hb F	Frecuencia
LMM juvenil	hasta 70	Invariable
Fanconi	2 – 85	“
Eritroleucemia	hasta 60	Común
HPN - AA – SMD	2 – 20	“
Mola hidatiforme	1 – 10	“
Kala-azar	1 – 8	“
LMC adulto	1 – 12	Menos común
Leucemia aguda	1 – 10	“
Mielfibrosis	1 – 8	“
Coriocarcinoma	1 – 5	“
Osteopetrosis	hasta 20	“
Ca testículo	2 – 15	“
Ca broncogénico	hasta 38	“
Hepatoma	hasta 22	“
Tirotoxicosis	2 – 20	“
Displasia broncopulm.	hasta 20	“
Trisomía 13	hasta 20	“

TABLA 18. Causas de variaciones adquiridas de Hb A2

Disminución	Aumento
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de síntesis cadenas α (Síndromes Mielodisplásicos) • Ferropenia • Anemia sideroblástica • Hipertiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Megaloblastosis

Conducta post-diagnóstico

1) Tratamiento

- *Ácido fólico:* La expansión eritropoyética lleva a un consumo excesivo y eventual agotamiento de los depósitos de ácido fólico. La suplementación con ácido fólico no es imprescindible en los pacientes con talasemias leves que ingieran cantidades normales de verduras y/o frutas crudas, salvo en caso de embarazo o de infecciones o cirugías importantes (que requieran internación). En estos casos dosis de 1 a 5 mg diarios son generalmente suficientes.
- *Hierro:* En los pacientes con talasemias leves el hierro está solamente indicado si se comprueba fehacientemente componente ferropénico a partir del perfil de hierro, o en forma profiláctica en 2º y 3er. trimestre de embarazo, en este caso previa verificación de que no haya sobrecarga de hierro.

2) Consejo Genético

Explicar al paciente (en forma oral reiterada, pero también escrita) que el gen talasémico lo comparte seguramente con otros miembros de la familia (estudio familiar) y que es fundamental que todos los familiares que resulten portadores sepan que en caso de tener hijos con alguien que tenga alguna hemoglobinopatía (talasémica o estructural) corren el riesgo de llegar a tener hijos con cuadros clínicos severos (consejo genético). El estudio de los familiares consanguíneos generalmente es sencillo e inequívoco, pero el de los cónyuges debe ser muy cuidadoso e incluir hemograma con reticulocitos, morfología eritrocitaria, perfil de hierro, cuantificación de Hb A2 y electroforesis de hemoglobina (para descartar hemoglobinopatías estructurales) y eventualmente estudio molecular para descartar triple α . En caso de que ambos integrantes de una pareja tengan algún tipo de hemoglobinopatía es recomendable derivarlos a un centro especializado para su asesoramiento y orientación. En líneas generales, heredar alguna forma de hemoglobinopatía de cada uno de los padres implica una acentuación del cuadro clínico si ambos defectos son del mismo gen (alfa o beta) o una atenuación si son de distinto gen (alfa y beta). Recordar que en nuestro medio las hemoglobinopatías (especialmente estructurales) de cadena beta son más frecuentes que las de cadenas alfa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cao A, Moi P, Galanello R. Recent advances in β -thalassemias. *Pediatr Rep* 2011 Jun 16;3(2):e17
2. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia 2nd Edition Revised (2008) TIF 2008
3. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica* 2011 Nov;96(11):1573-5
4. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012 Jan 28;379(9813):373-83
5. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Nov 11
6. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. β -Thalassaemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012 Jul;2(7)
7. Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ* 2012 Jan 25;344
8. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassaemia. *Blood* 2011 Aug 2
9. Weatherall DJ. Thalassaemia: the long road from the bedside through the laboratory to the community. *Transfus Med* 2011 Aug;21(4):218-23

5.B.III. ENZIMOPATIAS

Introducción

Las deficiencias enzimáticas que generan cuadros hemolíticos se encuentran vinculadas a la vía glicolítica (vía de Embden-Meyerhof) que suple los requerimientos energéticos del eritrocito y a la vía de las pentosas ("shunt" hexosa monofosfato) que protege a la célula del daño oxidativo.

Debe sospecharse una deficiencia enzimática en las siguientes situaciones:

- Anemia hemolítica crónica sin morfología específica o con punteado basófilo o presencia de keratocitos ("bite cell")
- Hemólisis aguda posterior a drogas oxidantes
- Presencia de cuerpos de Heinz en sangre periférica
- Anemias hemolíticas asociadas con otros desórdenes congénitos

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son:

- Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Piruvato kinasa

Deficiencia de G6PD

Es la enzimopatía más común, asociada a ictericia neonatal y anemia hemolítica como consecuencia de exposición a distintos agentes oxidantes. La severidad depende de la cantidad y de la variante enzimática y de la naturaleza del agente oxidante. Presenta gran polimorfismo genético, clínico y bioquímico.

Genética

Herencia recesiva ligada al sexo. El gen está ubicado en la región terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq28). Se han descrito más de 400 mutaciones que son de dos tipos: las variantes polimórficas (áreas de malaria endémica) y las variantes esporádicas (cualquier lugar del mundo y son poco frecuentes). Las mutaciones pueden deberse a mutaciones puntuales o deleciones, afectando la transcripción, el procesamiento o la estructura primaria de la enzima. Los hombres son normales o deficientes, las mujeres pueden ser normales, heterocigotas (portadoras) u homocigotas.

Epidemiología

Afecta al 3 % de la población mundial. Más frecuente entre los judíos sefaradíes y en la etnia negra y habitantes del Mediterráneo.

Fisiopatología

La deficiencia de esta enzima provoca un daño oxidativo irreversible y muerte celular. El shunt de la hexosa monofosfato es la única vía de obtención de NADPH, protegiendo al glóbulo rojo de la injuria oxidativa. Por reacciones de la

hemoglobina con el oxígeno y agentes externos (drogas, infecciones) se generan agentes oxidantes en el glóbulo rojo, pero normalmente no se acumulan porque el glutatión reducido (GSH) los inactiva generando glutatión oxidado por acción de la enzima glutatión peroxidasa. Los niveles de GSH se recuperan por la glutatión reductasa, que requiere NADPH generado por la G6PD.

La actividad enzimática en el glóbulo rojo cae rápidamente con el envejecimiento de los mismos. Su vida media es de 60 días y refleja la edad del eritrocito, ya que este es incapaz de generar nuevas moléculas proteicas. El reticulocito tiene 5 veces más actividad enzimática que el glóbulo rojo senescente.

Cuadro Clínico

Las formas clínicas de presentación son:

- *Anemia hemolítica aguda*: No hay manifestaciones clínicas ni hematológicas durante la mayoría del tiempo. La exposición a un estrés oxidativo desencadena un cuadro de hemólisis aguda. La anemia es de moderada a severa, normocítica y normocrómica, con reticulocitosis importante. En algunos casos el cuadro es autolimitado y se resuelve espontáneamente, normalizándose la Hb en 3 a 6 semanas. Numerosos agentes medicamentosos, ambientales, alimentarios, infecciosos y otros son capaces de desencadenar una crisis hemolítica.
- *Anemia hemolítica congénita no esferocítica*: Presentan hemólisis crónica, siendo variable la severidad de la anemia. Suelen presentar esplenomegalia leve que aumenta con la edad. La anemia es de tipo normocítica y normocrómica con reticulocitosis. Frente a cuadros infecciosos presentan aumento de la hemólisis.
- *Ictericia Neonatal*: Ictericia que aparece entre el segundo y tercer día de vida, generalmente sin anemia ni evidencia de hemólisis asociadas. La gravedad del cuadro es variable. Si bien se desconoce la causa, se supone que es un agravamiento de la anemia fisiológica debido al mal funcionamiento hepático por expresión del déficit de G6PD en el hígado.

La OMS ha categorizado las variantes del déficit de G6PD según la actividad enzimática y la expresión clínica (tabla 19).

Diagnóstico

No se observa morfología eritrocitaria característica. Los datos de laboratorio indicativos de hemólisis son positivos y la PCD negativa. Pueden realizarse pruebas de "screening", de las cuales la más difundida es el test de Brewer, pero que posee baja sensibilidad en la detección de mujeres heterocigotas. El diagnóstico de certeza se establece por dosaje enzimático. Debe tenerse en cuenta que el aumento de reticulocitos posterior a una crisis hemolítica puede generar resultados falsos negativos ya que poseen una actividad enzimática cinco veces superior a la de un eritrocito maduro.

Tratamiento

No requieren tratamiento específico. Se deben considerar las siguientes medidas:

- Evitar la exposición a agentes oxidantes (ver tabla 20).
- Transfusión de GR si la anemia pone en riesgo la vida del paciente, según los siguientes lineamientos generales:
 - Con Hb <7 g/dL: Transfundir
 - Con Hb <9 g/dL y evidencia de hemólisis persistente (hemoglobinuria): Transfundir
 - Con Hb entre 7 y 9 g/dL: Control clínico estricto
- Suplementar con ácido fólico.
- Esplenectomía en caso de esplenomegalia importante que provoque trastornos mecánicos, hiperesplenismo, o anemia severa con alto requerimiento transfusional.

Deficiencia de PK

Deficiencia enzimática de la vía glicolítica, de distribución mundial. Transmitida en forma autosómica recesiva, su gen se ubica en el cromosoma 15q22, con afección similar en ambos sexos. Tanto los homocigotas como los heterocigotas compuestos presentan hemólisis significativa. El heterocigota no presenta anemia, pero puede presentar algunas alteraciones de la morfología eritrocitaria.

TABLA 19. Variantes de déficit de G6PD. Clasificación OMS

Clase	Nivel de Deficiencia	Ejemplo de variante	Actividad Enzimática	Manifestaciones clínicas	Prevalencia
I	Severa	Sgo. de Cuba Barcelona	< 10 %	Anemia hemolítica crónica no esferocítica	Poco común
II	Severa	Mediterránea	< 10 %	Hemólisis intermitente	Frecuente. Más común en poblaciones asiática y mediterránea
III	Moderada	A Seattle	10 a 60 %	Hemólisis intermitente, generalmente asociada a infecciones o drogas	Frecuente. Más común en población africana
IV	Leve o no	A B	60 a 150 %	Asintomática	Rara
V	No		> 150 %	Asintomática	Rara

TABLA 20. Drogas y alimentos que deben ser evitados por los pacientes deficientes de G6PD. Fuente: <http://www.g6pd.org/>

Nombre	Riesgo	G6PD variantes
Acetanilida	Alto	Mediterránea, Asiática
Acetilfenilhidrazina	Alto	Todas
Acido Nalidíxico	Alto	Mediterránea, Asiática
Acido Acetilsalicílico	Alto	Mediterránea, Asiática
Arsina	Alto	Todas
Azul de Metileno	Alto	Todas
Azul de Toluidina	Alto	Todas
Beta Naftol (2 Naftol)	Alto	Todas
Ciprofloxacina	Alto	Mediterránea, Asiática
Cloramfenicol	Alto	Mediterránea, Asiática
Cloroquina	Alto	Mediterránea, Asiática
Dapsone (diafenilsulfona)	Alto	Todas
Dimercaprol	Alto	Todas
Doxorubicina	Alto	Mediterránea, Asiática
Estibofeno	Alto	Todas
Fenacetina (acetofenetidina)	Alto	Mediterránea, Asiática
Fenazopiridina	Alto	Mediterránea, Asiática
Fenilhidrazina	Alto	Todas
Furazolidona	Alto	Todas
Glibenclamida	Alto	Mediterránea, Asiática
Glucosulfona sódica	Alto	Todas
Habas	Alto	Todas
Menadiol (Vitamina K4)	Alto	Todas
Menadiona (menaftona)	Alto	Todas
Menadiona Sódica Bisulfito (Vitamina K3)	Alto	Todas
Mepacrina	Alto	Mediterránea, Asiática
Mesalazina-ácido 5 aminosalicílico	Alto	Mediterránea, Asiática
Naftaleno puro (naftalina)	Alto	Todas
Niridazole	Alto	Todas
Nitrito de Isobutilo	Alto	Mediterránea, Asiática
Nitrofurantoina	Alto	Todas
Nitrofurazona	Alto	Todas
Pamaquin	Alto	Todas
Pentaquina	Alto	Todas
Primaquina	Alto	Todas
Probenecid	Alto	Todas

Nombre	Riesgo	G6PD variantes
Sulfacetamida	Alto	Todas
Sulfadimidina	Alto	Todas
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	Alto	Mediterránea, Asiática
Sulfametoxazol	Alto	Todas
Sulfanilamida	Alto	Todas
Sulfapiridina	Alto	Todas
Sulfasalazina, Salazosulfapiridina	Alto	Todas
Sulfoxona sódica	Alto	Todas
Tiazosulfona	Alto	Mediterránea, Asiática
Trinitrotolueno (2,4,6 Trinitotoluene)	Alto	Mediterránea, Asiática
Urato oxidasa	Alto	Mediterránea, Asiática
Ácido ascórbico	Bajo	Todas
Ácido Para-Aminobenzoico	Bajo	Todas
Ácido Traiprofénico	Bajo	Todas
Aminofenazona (Aminopirina)	Bajo	Todas
Antazolina (Antistina)	Bajo	Todas
Cloguanida	Bajo	Todas
Colchicina	Bajo	Todas
Difenilhidramina	Bajo	Todas
Dopamina (L Dopa)	Bajo	Todas
Estreptomicina	Bajo	Todas
Fenazona (antipirina)	Bajo	Todas
Fenilbutazona	Bajo	Todas
Fenitoina	Bajo	Todas
Fitomenadiona (Vitamina K1)	Bajo	Todas
Isoniazida	Bajo	Todas
Norfloxacina	Bajo	Todas
Paracetamol (acetaminofeno)	Bajo	Todas
Primetamina	Bajo	Todas
Procainamida	Bajo	Todas
Quinidina	Bajo	Todas
Quinina	Bajo	Todas
Sulfacitina	Bajo	Todas
Sulfadiazina	Bajo	Todas
Sulfaguanidina	Bajo	Todas
Sulfamerazina	Bajo	Todas
Sulfametoxipiridazina	Bajo	Todas
Trihexifenidilo (benzhexol)	Bajo	Todas
Trimetropina	Bajo	Todas
Trpelenamina	Bajo	Mediterránea, Asiática

Cuadro clínico

La presentación es variable, desde anemia neonatal grave hasta un proceso hemolítico compensado en el adulto. Generalmente se trata de una anemia hemolítica moderada a severa, no inducida por drogas. Las infecciones virales pueden exacerbar el cuadro hemolítico. También se puede presentar como una crisis aplásica por parvovirus B19. La esplenomegalia es frecuente. Menos frecuentemente pueden presentar litiasis vesicular, úlceras crónicas en piernas, sobrecarga de hierro por transfusiones múltiples, entre otras.

Diagnóstico

La anemia es frecuentemente normocítica, con reticulocitosis (marcado aumento post esplenectomía), sin morfología característica, aunque pueden observarse equinocitos. Laboratorio general con características de anemia hemolítica y PCD negativa. Autohemólisis aumentada que corrige con el agregado de ATP, pero no con glucosa (este patrón de respuesta es variable). El diagnóstico de certeza requiere el dosaje enzimático.

Tratamiento

- Ácido fólico
- Transfusiones si es necesario.
- Esplenectomía cuando el requerimiento transfusional es alto.

Otras deficiencias enzimáticas

Son muy poco frecuentes. Se transmiten casi todas en forma autosómica recesiva. Presentan anemia hemolítica no esferocítica de severidad variable, con fragilidad osmótica y autohemólisis normales o aumentadas. En la tabla 21 se muestran algunas características de estas deficiencias poco frecuentes.

La esplenectomía en general lleva a algún grado de mejoría de la anemia.

TABLA 21. Anemias hemolíticas por deficiencias enzimáticas poco frecuentes

Enzima	Incidencia	Herencia	Hemólisis	Alteraciones Neurológicas	Miopatía	Observaciones
Hexoquinasa (HK)	Rara	AR	Si			2,3-DPG bajo ¿Poca tolerancia a la anemia?
Glucosa fosfato isomerasa (GPI)	Más de 45 casos publicados	AR	Si, crisis durante infecciones	En casos raros	En casos raros	
Fosfofructo-kinasa (PFK)	Rara	AR	Variable	Glucogenosis tipo VII	Habitual	Hemólisis compensada. Puede tener eritrocitosis y gota de comienzo temprano
Aldolasa (ALD)	Muy rara	AR	Si			
Triosafofosfato isomerasa (TPI)	Rara	AR	Si	Habitual (1)		Trastorno generalizado. Es la más grave
Fosfoglicerato-kinasa (PGK)	Rara	Recesiva Lig X	Habitualmente	Habitual (2)	En casos raros	Enfermedad multisistémica
Difosfoglicerato mutasa (DPGM)	Muy rara	AR	No			Eritrocitosis leve
Difosfoglicerato fosfatasa (DFGP)(*)						
Enolasa (ENO)	Muy rara	¿AD?	Si			Deficiencia parcial con fenotipo esfero-cítico
Piruvato kinasa (PK)	La más frecuente Más de 300 casos publicados	AR	Si			
Láctico deshidrogenasa (LDH)	Muy rara	AR	No		En casos raros. Falta subunidad M	Falta de subunidad H: no hay hemólisis

(*) Ambas actividades residen en la misma proteína. Prácticamente ausencia de 2,3-DPG

AD: Autosómica dominante. AR: Autosómica recesiva

(1)TPI: se asocia a enfermedad neuromuscular debilitante progresiva con espasticidad generalizada e infecciones recurrentes y complicaciones cardíacas

(2)FGK: se asocia a retardo mental y alteraciones de la conducta

BIBLIOGRAFÍA

1. Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Sem Hematol* 1990; 27:1-40.
2. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3636.
3. Dal Borgo P, Silva R, Cavieres M. Dos nuevas mutaciones de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71: 419-22.
4. Eandi Eberle S, García Rosolen N, Urtasun C, Sciuccati G, Díaz L, Saviotto V, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109: 354-361.
5. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD. *Ann Fam Physician* 2005; 72: 1277-1282.
6. Nagel RL, Roth EF Jr. Malaria and cell genetic defects. *Blood* 1989, 74:1213-1221.
7. Toniolo D, Martini G, Migeon BR, Dono R. Expresión of the G6PD locus on the human X Chromosome is associated with demethylation of three CpG islands within 100 kb of DNA. *EMBO J* 1988;7: 401-410.

5.c ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

5.c.I Generalidades

La AHAI es producto de la destrucción de eritrocitos por anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la membrana. Es una enfermedad heterogénea con respecto al tipo de Ac involucrado y a la presencia o ausencia de condición subyacente. Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 0,8/100.000/añal. La prevalencia es 17/100.000.

La AHAI primaria es menos frecuente que las formas secundarias.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los siguientes hallazgos:

1. Anemia, en general macrocítica
2. Reticulocitosis
3. Leucocitosis neutrófila (a excepción de síndromes linfoproliferativos leucémicos)
4. Plaquetas normales
5. LDH elevada
6. Bilirrubina indirecta aumentada
7. Haptoglobina disminuída

La respuesta reticulocitaria está en relación a la respuesta medular frente a la anemia.

Es necesario demostrar la participación inmune mediante la PCD frente a un paciente con diagnóstico de hemólisis.

Hemólisis + PCD positiva = Anemia hemolítica inmune

Dos interrogantes son fundamentales frente al hallazgo de AHAI:

A) ¿Cual es el Ac involucrado?

B) ¿La AHAI es primaria o secundaria?

a. Anticuerpo

Es necesario conocer si el Ac involucrado es IgG o IgM, y si el Complemento está o no involucrado. La presencia de Complemento, sobre todo si se activa completamente, produce mayor lesión en la membrana eritrocitaria y es responsable de la lisis intravascular. Si el Ac es una IgG, la hemólisis es a predominio intracelular en el sistema retículoendotelial.

- *Anticuerpo caliente:* El patrón es solamente IgG positiva o IgG y C3 positivo. Se unen y reaccionan a 37°C de temperatura (rango 35°- 40°C). La AHAI por Ac calientes es de hemólisis principalmente extravascular y predominantemente en el bazo.
- *Anticuerpo frío:* El patrón es IgG negativa y C3 positivo. Las aglutininas frías son detectadas en títulos significativos (>1/64). Tienen la propiedad de inducir aglutinación a bajas temperaturas (4° C).

La PCD es altamente sensible (95%) y relativamente específica (80%)

Excepciones: El hallazgo de PCD negativa en presencia de AHAI puede ser por:

1. Bajo nivel de autoanticuerpos
2. Baja afinidad del autoanticuerpo
3. El autoanticuerpo es isotipo IgA o IgM

Importante: El paciente puede tener PCD positiva sin hemólisis y la anemia está dada por otros mecanismos

En la tabla 22 se muestra la relación entre el tipo de autoanticuerpos y las formas clínicas de la enfermedad

b. Etiología

- Anemia Hemolítica Primaria: no presenta enfermedad subyacente
- Anemia Hemolítica Secundaria: Se debe evaluar:
 1. Historia clínica; forma de presentación (aguda o insidiosa)
 2. Examen físico
 3. Historia de infección
 4. Historia transfusional
 5. Exposición a drogas
 6. Vacunación
 7. Signos de enfermedad inmune

(Las causas y abordaje terapéutico son evaluadas por separado según guías de adultos y pediátricas)

TABLA 22. Formas clínicas de AHAI en relación al tipo de autoanticuerpos

Tipo AHIA	Epidemiología/ tipo de hemólisis	Tasa de AHIA secundaria	Isotipo de anticuerpo	Temperatura óptima	Patrón PCD	Eluido	Especificidad Autoanticuerpo
AHAI(c)	70-80% adultos>niños Hemólisis extravascular	50%	IgG>>IgA, IgM	37° C	IgG ^{+/-} C3d	IgG	Sistema Rh
Síndrome por aglutininas frías extravascular	20-30% de AIHA del adulto Edad >50 años Hemólisis	Patología clonal linfoprolife- rativa B	IgM>>>IgA o IgG Agglutininas frías >1/500	4° C	C3d	neg	Ag I>i>>Pr
AHAI(f) transitoria	Niños y adultos jóvenes Hemólisis intravascular	Infecciones (M. Pneumoniae , EBV)	IgM policlonal Agglutininas frías ≥ 1/64	4° C	C3d	neg	Ag I>i
Hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos	Niños (poco frecuente.) Hemólisis intravascular	Infecciones (M. Pneumoniae, virus)	IgG Hemolisina Donath- Landsteiner)	>30° C	C3d	neg	Ag c+P
Tipo Mixto	Hemólisis extravascular Adultos	Linfoma células B	IgG, IgM	4-37° C	IgG ^{+/-} C3d	IgG	Polirreactividad

En las figuras 6 y 7 se muestran los algoritmos recomendados para diagnóstico de AHAI y para investigación de una PCD positiva, respectivamente.

Diagnóstico diferencial

1. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: LDH muy elevada y PCD negativa.
2. Síndrome de microangiopatía trombótica (PTT/SUH): PCD negativa, plaquetopenia.
3. Esferocitosis hereditaria

La AHAI es una emergencia en la clínica hematológica y está autorizado actuar frente a la sospecha diagnóstica esperando la confirmación de resultados.

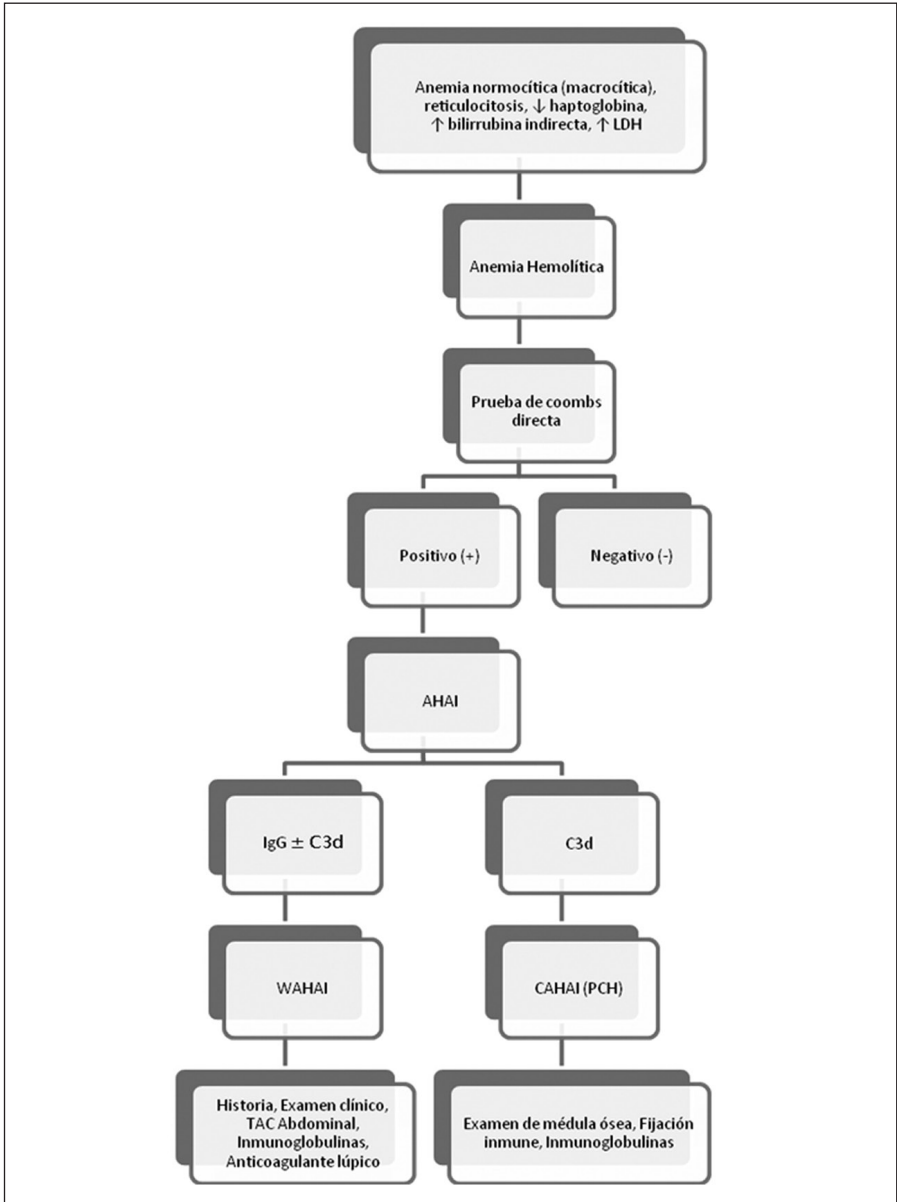


Figura 6. Algoritmo diagnóstico en AHAI

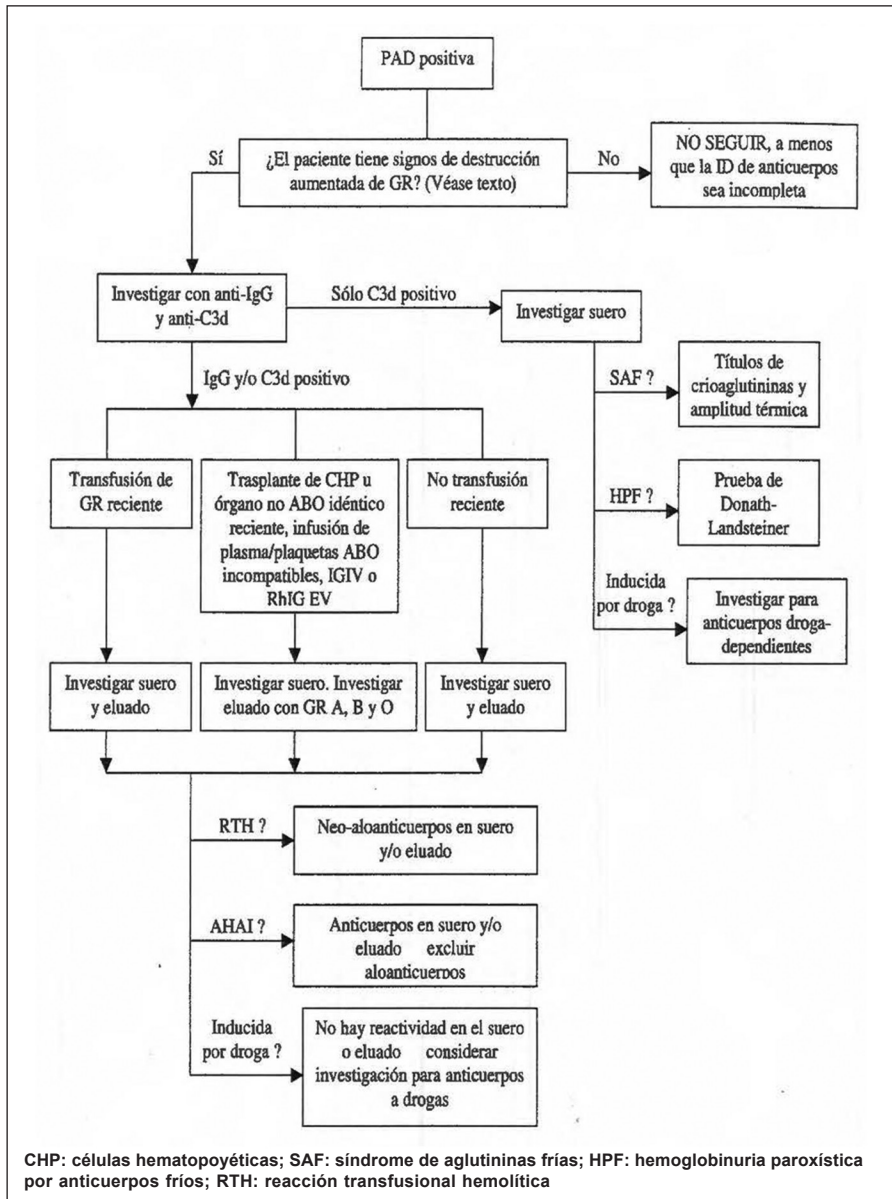


Figura 7. Algoritmo para la investigación de una PCD positiva

5.c.II AHAI EN PEDIATRÍA

La AHAI es la principal causa de hemólisis extracorpúscular en niños. Su prevalencia se incrementa con la edad. Para algunos autores la causa infecciosa predomina en pediatría, mientras que para otros la mayoría son AHAI primarias.

Diagnóstico

En presencia de anemia hemolítica el diagnóstico se basa en la positividad de la PCD y la exclusión de otras causas de anemia hemolítica (hereditaria o adquirida).

Dos datos deben ser evaluados: 1. Tipo de Anticuerpo
2. Si la AHAI es primaria o secundaria

La distinción entre AHAI por Ac caliente y AHAI por Ac fríos es un parámetro importante no solamente por el espectro de enfermedad sino por el tratamiento a indicar.

Más allá de la distinción entre Ac calientes y fríos, la AHAI es clasificada como primaria (idiopática) o secundaria dependiendo de la ausencia o presencia de enfermedad o de disregulación inmune.

– AIHA primaria

La Anemia hemolítica primaria es un hallazgo. No se identifica enfermedad sistémica asociada
Es importante enfatizar que las formas “presumiblemente primarias” pueden preceder a las formas secundarias.

– AIHA secundaria

Ocurre en el contexto de otro diagnóstico clínico siendo la hemólisis una manifestación de enfermedad sistémica. El laboratorio adquiere jerarquía en el momento del diagnóstico para la evaluación de esta condición.

El 50% de los pacientes con AHAI son secundarias

TABLA 23. Principales patologías o condicionantes asociados con AHAI por anticuerpos calientes

Síndrome de Evans	AHAI + plaquetopenia
Autoinmunidad	Síndrome antifosfolipídico
Enfermedad inflamatoria	Artritis reumatoidea
	Dermatomiositis
	Colitis ulcerosa
	Hepatitis autoinmune
	Tiroiditis Autoinmune
	Sarcoidosis
	Lupus Eritematoso Sistémico
	Fascitis Eosinofílica
	Síndrome Sjögren`s
Infecciones	Virus: Epstein Barr ⁽¹⁾ ; Hepatitis C, HIV, Tuberculosis, Brucelosis, Sífilis.
Drogas *	Penicilina, cefalosporina, tetraciclinas, eritromicina, ribavirina, acetaminofeno, buprofeno
Inmunodeficiencia Primaria	Síndrome de Wiskott Aldrich
	Inmunodeficiencia común variable
	Síndrome de hiperIgM ^(*)
	ALPS ^(2,*)
	Síndrome IPEX ^(3,*)
	Síndrome APECED ^(4,*)
Desordenes hematológicos.	
Enfermedad linfoproliferativa	
Otros	Post Trasplante Alogeneico de Médula ósea
	Post Trasplante Hepático
	Post Trasplante Intestino ⁽¹⁾
Tumores sólidos	Timoma

* Ver listado completo de drogas en la American Association of Blood Banks Asociación Argentina de hemoterapia e inmunología

1. Puede asociarse con AHAI por Ac fríos.

2. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Criterios diagnósticos: Síndrome linfoproliferativo no maligno, caracterizado por defectuosa apoptosis in vitro y 1% o más de linfocitos T doble negativos en sangre periférica.

3. Poliendocrinopatía con candidiasis y distrofia ectodérmica.

4. Disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía. Ligada al X

5. * patología pediátrica

Plan de Estudios: Recomendaciones para el diagnóstico de AHAI

- *Hemograma con recuento de reticulocitos:* La media de concentración de Hb es de 4 a 7 g/dl. Los índices eritrocitarios no son útiles, pero el VCM normal puede reflejar un promedio entre microesferocitos y reticulocitos y el VCM aumentado puede estar relacionado con aglutinación eritrocitaria en el tubo. El recuento de glóbulos blancos y de plaquetas generalmente es normal. La combinación de AHAI y trombocitopenia inmune define el Síndrome de Evans. La neutropenia puede asociarse a disregulación inmune.
- *Frotis de sangre periférica:* La evaluación del frotis es útil en establecer el diagnóstico de AHAI. Los esferocitos están presentes en AHAI por anticuerpos calientes y la aglutinación en pacientes con AHAI por anticuerpos fríos. El hallazgo de esquistocitos y trombocitopenia conduce al diagnóstico diferencial de SUH-PTT. Puede observarse policromatofilia secundaria a reticulocitos y eritroblastos circulantes.
- *Reticulocitos:* Su aumento es lo más frecuente de observar debido a la compensación de la médula ósea a la disminución de la sobrevida del glóbulo rojo. En el 10% de los pacientes pediátricos los autoanticuerpos pueden reaccionar con antígenos de precursores eritroides y los autoanticuerpos eritrocitarios pueden inducir apoptosis de eritroblastos causando reticulocitopenia.
- *Aspirado de médula ósea:* Debe realizarse en pacientes con reticulocitopenia u otra citopenia para el diagnóstico diferencial de malignidad/mielodisplasia. La diseritropoyesis en AHAI es leve, por lo que en caso de ser severa se sugiere descartar síndrome mielodisplásico.
- *Química sanguínea:* Los valores aumentados de LDH y *aspartato aminotransferasa* reflejan liberación de enzimas intraeritrocitarias. La *haptoglobina* se encuentra disminuida, sin embargo no se sintetiza en niños menores de 6 meses; es un reactante de fase aguda por lo cual es inespecífica. La *bilirrubina* sérica está aumentada, aunque niveles >5mg/dl son poco frecuentes. La fracción directa (conjugada) no excede el 10 al 20% del total de la concentración de bilirrubina.
- *Coagulograma:* Anticuerpos antifosfolipídicos y anticoagulante lúpico.
- *Grupo y factor sanguíneo con fenotipo extendido*
- *Examen de orina:* Búsqueda de hemoglobinuria, hematuria y proteinuria.
- *PCD*
- *Serologías:* Hepatitis, Micoplasma, HIV, Citomegalovirus, Epstein Barr, Rubeola, Parvovirus, Herpes, etc.
- *Ecografía abdominal:* Para evaluar tamaño del bazo
- *Radiografía de tórax:* Búsqueda de síndrome tumoral
- *Laboratorio inmunológico:* En la tabla 24 se muestran los dosajes inmunológicos recomendados

TABLA 24. Laboratorio inmunológico

Dosaje de inmunoglobulinas (previo al inicio de inmunoglobulina endovenosa)	IgG, IgA, IgM. Subclases de IgG (sólo si >2 años de edad)
Inmunofenotipificación linfocitaria (previo a tratamiento corticoide o inmunosupresor)	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD19 ⁺ , Cd16 ⁺ , CD56 ⁺ (si hipogamaglobulinemia CD19 ⁺ , CD27 ⁺ IgD) o, Células T doble negativas (CD3 ⁺ , CD4 ⁻ , CD8 ⁻ , TCR α/β ⁺) o, Si esplenomegalia, hipergamaglobulinemia y aumento de células T doble negativas: L10, FASL circulante, test funcionales de apoptosis mediados por FAS
Anticuerpos antinucleares (previo al inicio de inmunoglobulina endovenosa)	Si elevado título → Anticuerpo anti-DNA y otros autoanticuerpos
Vía del Complemento	C3, C4, CH50.

Tratamiento de la AHAI(c) primaria

El tratamiento sugerido es sólo una guía de recomendaciones. En la práctica la decisión terapéutica debe ser realizada en forma individual. La AHAI debe ser considerada una enfermedad crónica con pocas excepciones.

En un niño con AHAI de reciente diagnóstico las opciones de tratamiento son las siguientes:

- *Observación:* Si la anemia es leve (Hb: 9-12 g/dl) y hay antecedente de cuadro viral previo.
- *Transfusión de glóbulos rojos:* La decisión de transfusión debe ser individual; debe considerarse la causa, severidad y rapidez con la cual se instale la anemia. Tener la precaución de realizar la toma de muestra y su traslado a 37°C. Dado que los Ac son dirigidos contra antígenos del grupo sanguíneo, no siempre la transfusión compatible es posible.
- *El abrigo del paciente* resulta útil en AIHA por Ac fríos
- *Tratamiento de 1ª línea:*
 - Corticosteroides (meprednisona): 2 mg/kg/día, vía oral, en 3-4 dosis diarias. La dosis inicial es administrada hasta alcanzar un Hto >30% o nivel de Hb >10g/dl (no es necesaria la normalización del nivel de Hb). Al alcanzar el valor de Hb/Hto deseado la dosis debe reducirse gradualmente. El esquema de descenso puede requerir un período de 3 meses o más. La tasa

de respuesta global a los corticosteroides es del 80% (remisión completa o parcial). Siempre deben indicarse suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina D. Debe efectuarse además monitoreo plasmático de glucemia. Aproximadamente el 40-50% de los pacientes necesitan bajas dosis de mantenimiento, un 15-20% requieren altas dosis de mantenimiento y aproximadamente 20% permanecen en remisión sin tratamiento.

Si los valores deseados no se logran luego de 3 semanas de tratamiento, se deberá considerar tratamiento de 2° línea. El tiempo para iniciarlo depende de la severidad y/o refractariedad.

- *Tratamiento de 2° línea (¿Cuál?, ¿Cuándo?):*

Existen 3 categorías de pacientes en los cuales se plantea el tratamiento de 2° línea:

1. Pacientes refractarios a dosis inicial de corticosteroides.
2. Pacientes que requieren dosis altas de mantenimiento.
3. Pacientes que requieren terapéutica de corticoides prolongada a bajas dosis para mantener nivel de Hb.

Si la decisión de tratamiento de 2° línea es planteada, deberá evaluarse en cada caso el riesgo/beneficio. Las opciones terapéuticas son:

- *Inmunoglobulina EV*: Altas dosis de IgEV pueden administrarse como tratamiento luego o concomitantemente con corticoesteroides debido a la probable eficacia y bajo riesgo de efectos adversos.
- *Esplenectomía*: La decisión terapéutica debe evaluarse en relación de la edad del paciente. En mayores de 5 años es recomendable su indicación. Alta eficacia a corto plazo (la remisión completa o parcial se observa en 2/3 de los pacientes dependiendo del porcentaje de casos secundarios). Evidencia de remisión prolongada. Bajo riesgo relacionado al procedimiento (mortalidad relacionada 0,5%). Bajo índice de infección fulminante postesplenectomía con vacunación prequirúrgica (antineumococo, antimeningococo y antihaemophilus) y profilaxis antibiótica posterior.
- *Rituximab (anti CD20)*: Es eficaz a corto plazo. El régimen habitual es 375mg/m²/dosis/semana (días 1-8-15-22). La tasa de respuesta global es de 82% (mitad remisión completa y mitad remisión parcial). El rituximab elimina los linfocitos B circulantes y su recuperación demora meses; sin embargo es poco frecuente el descenso de inmunoglobulinas y la necesidad consecuente de terapia de reemplazo inmune. Es una opción de tratamiento en pacientes menores de 5 años de edad en los cuales la esplenectomía estaría contraindicada.

La respuesta a esteroides, la duración de enfermedad y el secuestro esplénico no predicen la respuesta a la esplenectomía.

En un niño con AHAI refractaria o recurrente o con recidivas post-esplenectomía las opciones de tratamiento son las siguientes:

- Retratamiento con corticosteroides (evaluar dosis relativamente más baja que al diagnóstico)
- Rituximab
- Para pacientes sin respuesta al rituximab se deberá programar la esplenectomía (de acuerdo a la edad).
- Para pacientes que presentan recaída luego de una respuesta inicial cuya duración fuera menor a 1 año, se recomienda la esplenectomía y posponer el retratamiento con rituximab en caso de respuesta nula a la esplenectomía.
- Para pacientes con remisión prolongada luego del primer tratamiento con rituximab, el retratamiento con rituximab puede ser una opción razonable.
- Otras opciones de tratamiento a la terapia de 2° línea son:
 - *Drogas inmunosupresoras*
 - Azatioprina: Actúa sobre los linfocitos T helper interfiriendo en la síntesis de anticuerpos. La dosis es 2mg/kg por vía oral (25-200 mg/día). Dado que el mecanismo de acción está en relación con la reducción de síntesis de autoanticuerpos, la respuesta es tardía (mayor a 3 meses).
 - Ciclosporina: Actúa sobre linfocitos T. Causa significativos efectos adversos (neurotoxicidad, hipertensión arterial y riesgo de malignización). No es indicación de rutina en pacientes con AIHA.
 - Micofenolato Mofetil: Inhibe la proliferación linfocitaria. Su uso en enfermedades autoinmunes se encuentra en expansión. La experiencia descrita en pediatría en AIHA es escasa; puede considerarse su uso como alternativa útil y segura para pacientes corticodependientes con AHAI crónica.
 - *Otros*: Danazol y agentes citotóxicos tienen limitado uso en pediatría.

En la figura 8 se muestra el algoritmo de tratamiento recomendado

- *Ningún algoritmo de tratamiento es concluyente para todos los pacientes pediátricos con AHAI*
- *Debe individualizarse la terapia para cada paciente basándose en la respuesta hematológica y los efectos adversos.*

Tratamiento de la AHAI(c) secundaria

- *Lupus eritematoso sistémico y enfermedades autoinmunes*: La AHAI puede ser la forma de presentación y único signo de la enfermedad, precediendo por años a otras manifestaciones de enfermedad. Generalmente se asocian a anticuerpos antifosfolipídicos con o sin Síndrome Antifosfolipídico. Otras enfermedades que se asocian con AHAI son Síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Dermatomiositis, Enfermedad de Crohn, Tiroiditis Autoinmune. El manejo terapéutico es el de las AHAI(c) primarias cuando es la única manifestación; sin embargo,

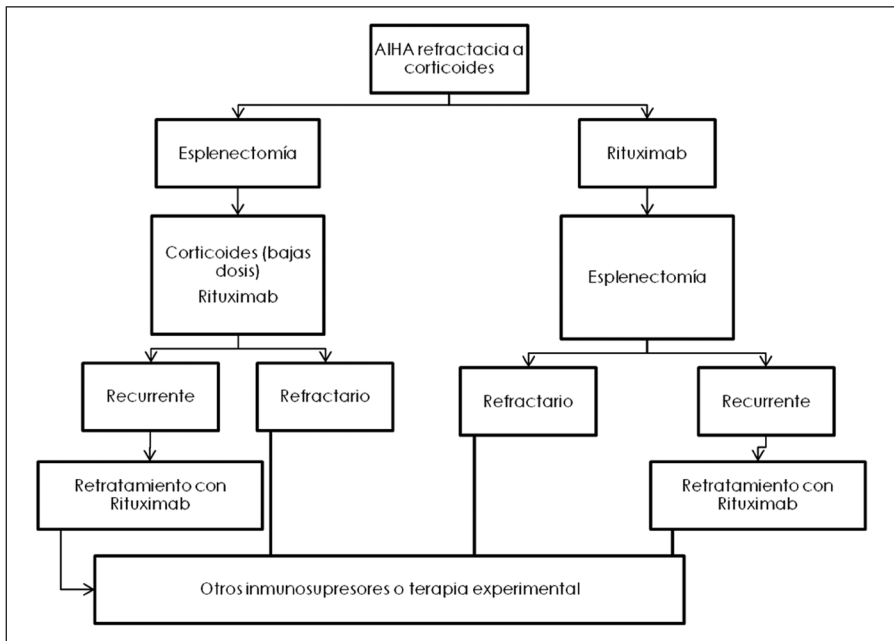


Figura 8. Algoritmo de tratamiento para AHAI refractarias a corticosteroides

es conveniente mantener los corticosteroides a bajas dosis a largo plazo para minimizar el riesgo de recaída. En pacientes refractarios o respondedores a altas dosis, el rituximab es una opción terapéutica. Los tratamientos con ciclofosfamida y micofenolato son buenas alternativas en pacientes refractarios al rituximab. La esplenectomía es controvertida, sin embargo podría realizarse en caso de AHAI(c) severa como única manifestación hematológica.

- *Inmunodeficiencia común variable*: Es un síndrome caracterizado por hipogamaglobulinemia y mala respuesta a vacunación e infecciones bacterianas. Un 20% de los pacientes desarrollan autoinmunidad (PTI, AHAI). El tratamiento con corticosteroides como terapéutica de 1º línea logra alta tasa de respuesta (81%). La administración prolongada aumenta el riesgo de infecciones. Cuando el rituximab es administrado en pacientes refractarios, el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina es recomendado para disminuir el riesgo de infección.
- *Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS)*: El hallazgo de PCD positiva es alto en esta patología (62%), pero sólo el 30% de los pacientes manifiestan AHAI. Presentan en general buena respuesta al tratamiento con corticosteroides. En pacientes refractarios considerar tratamiento de 2º línea para AHAI(c).

- *Infecciones*: La AHAI es transitoria. La instalación de la anemia es aguda y requiere evaluar la necesidad de transfusión. El tratamiento con antibióticos (macrólidos) se justifica en pacientes con neumonía por *Mycoplasma*. En ocasiones, en pacientes con infecciones virales es necesario un tratamiento breve con corticosteroides.
- *Drogas*: Ciertos medicamentos de uso habitual en la práctica pediátrica, como antibióticos (penicilina, ciclosporina, eritromicina) y analgésicos comunes (acetaminofeno, ibuprofeno) pueden causar AHAI. El mecanismo está en relación con la generación de anticuerpos antidrogas; aunque la droga actúa como hapteno o complejo ternario con glóbulo rojo. La suspensión de la droga disminuye la hemólisis.

Tratamiento de la AHAI(f)

La mayoría de las AHAI(f) están relacionadas a enfermedad linfoproliferativa (patología del adulto), y menos frecuentemente asociadas a enfermedades autoinmunes o infecciones. Evaluar observación ante el hallazgo de infección constatada. En contraste a la AHAI(c), la AHAI(f) severa no responde a corticoides y/o esplenectomía. El tratamiento más efectivo es Rituximab (anti CD20) a dosis habituales.

Conclusión

- La PCD es la llave diagnóstica en AHAI
- Es fundamental establecer diagnóstico diferencial de anticuerpos fríos o calientes para un correcto abordaje terapéutico
- El 50% de las AHAI son secundarias: evaluar el laboratorio especializado
- De constatar enfermedad autoinmune, bajas dosis de corticosteroides son efectivas para mantener la remisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aladjido N et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French National observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96: 655-662.
2. American Association of Blood Banks: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología 15 edición.
3. Lechnerk and Jager V. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults. *Blood* 2010; 116: 1831-1837.
4. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 607-618.
5. Navarro Mingorance A, et al. Micofenolato mofetilo como alternativa de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune crónica corticodependiente. *Ann Pediatr (Barc)* 2012; 10:1000-1016.
6. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds), *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, Sanders Elsevier, 2009, p.614-660.
7. Zantec N, Koepsell S, Tharp D, Corin C. The direct antiglobulin test. A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol* 2012; 87: 707-709.

5.c.III AHAI EN ADULTOS

En general la AHAI acontece en pacientes que padecen un desequilibrio previo de su inmunidad. Este desequilibrio puede corresponder a una enfermedad autoinmune definida, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea u otra, o incluso detectar presencia de otros autoanticuerpos sin poder poner un diagnóstico definitivo a la alteración autoinmune. Esta situación se encuentra más en los jóvenes. En los pacientes mayores de 50 años es más frecuente como patología de base un síndrome linfoproliferativo crónico. Este puede estar presente previamente, ser el episodio hemolítico la primera manifestación o aparecer tiempo después del episodio hemolítico. Si bien son mucho más frecuentes los síndromes linfoproliferativos B, en particular la leucemia linfática crónica, no deben excluirse los linfoproliferativos T. En estos casos la hemólisis suele estar mediada por anticuerpos calientes.

Cuando el cuadro corresponde a una hemólisis por anticuerpos fríos, es altamente probable tener un síndrome linfoproliferativo crónico de base.

Sin disminuir la importancia del diagnóstico de enfermedad de base, éste no es parte de la emergencia, y el paciente debe ser tratado activamente para superar la situación de riesgo. Los marcadores de inmunidad, aún la PCD, van a persistir positivos por mucho tiempo y hay tiempo para recuperarlos una vez superada la emergencia.

Diagnóstico

Además de los marcadores de hemólisis y la PCD positiva, es necesario tener *estudios basales*: hemograma completo, reticulocitos, LDH, creatinina, ionograma, hepatograma, proteinograma (evaluar tanto hiper como hipogammaglobulinemia) y sedimento urinario.

También corresponde solicitar los marcadores de autoinmunidad (FAN, anticuerpos antinucleares, etc.).

Imágenes: Es deseable tener una TAC de tórax, abdomen y pelvis. Sin embargo su utilidad se contrapone con los riesgos: si el paciente tiene una AHAI por anticuerpos fríos debe estar cuidadosamente aislado de las bajas temperaturas que hay en los centros de Tomografía. Por lo tanto, ésta puede esperar. Por otro lado, la esplenomegalia moderada puede ser parte de la AHAI misma y no discrimina. Un estudio ecográfico puede resultar suficiente al momento del diagnóstico.

Estudio de médula ósea: Si el paciente tiene una buena respuesta reticulocitaria es posible esperar para su realización. La hiperplasia eritroide dificulta la interpretación si el motivo del estudio es buscar una enfermedad de base. La posibilidad de realizar un estudio completo, que incluya fenotipificación de las poblaciones medulares (con la intención de detectar patología clonal linfoide)

y una biopsia para realizar inmunohistoquímica es altamente útil. La situación cambia si no hay una respuesta reticulocitaria satisfactoria y ésta no puede ser atribuida a causas evidentes como insuficiencia renal. En ese caso, se impone el estudio medular para comprender la falta de respuesta.

Tratamiento

Con el diagnóstico confirmado de anemia hemolítica Coombs positiva es imprescindible iniciar la terapéutica.

Medidas generales: Deben ser tomadas de no saber si se trata de una hemólisis por anticuerpos fríos, el paciente debe mantenerse en un ambiente calefaccionado. De confirmarse puede llegar a ser necesario emplear mantas con aire caliente. No debe salir de la habitación, y es muy importante advertir sobre la necesidad de hidratación parenteral con fluidos a temperatura ambiente. De no ser imprescindibles lo mejor es no emplear hidratación parenteral. Lo mismo ocurre con los estudios que pueden requerir contrastes endovenosos, que deben dejarse para un segundo momento. Debe cuidarse en no administrar ningún fármaco que pueda resultar mielo o nefrotóxico.

Es conveniente la administración de *ácido fólico* en dosis de 5 a 10mg diarios, vía oral.

En cuanto al fármaco, los *corticoides* son por excelencia la primera línea. La metilprednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día puede ser administrada en forma oral en una sola toma diaria. El efecto beneficioso del corticoide se debe a que induce una rápida disminución de receptores para Fc de la inmunoglobulina en las células reticuloendoteliales del bazo. Este mecanismo es más importante en el caso de la AHAI por anticuerpos IgG. Los corticoides además son linfo-citolíticos y disminuyen la síntesis de inmunoglobulinas, pero este efecto se ve con el pasar de los días. La respuesta subjetiva tiene valor, pero importan los resultados de laboratorio: mantener o mejorar Hb, mantener y mejorar los valores de reticulocitos, disminuir la LDH (marcador de hemólisis y también de isquemia tisular debida a la anemia severa). Los corticoides deben mantenerse en la medida que los parámetros de hemólisis persistan. En general pueden comenzar su disminución en la 4^o semana, en forma progresiva, teniendo siempre controles para no caer en otro episodio hemolítico.

Ante descompensación hemodinámica que no pueda manejarse con otros medios, será necesario *transfundir* al paciente, lo cual siempre es riesgoso debido a las dificultades para encontrar sangre compatible.

Si la respuesta reticulocitaria es insatisfactoria es posible administrar *eritropoyetina*. La dosis depende de la situación: si el paciente tiene creatinina elevada es posible que una dosis sustitutiva sea suficiente, pero si se piensa en un impedimento de la médula ósea por resistencia la dosis debe ser más alta. Las

dosis varían desde 4.000 UI 2-3 veces por semana hasta 10.000 UI 3 a 5 veces por semana, por vía subcutánea.

Las segundas líneas de tratamiento no son tan claras. Es posible agregar *fármacos inmunosupresores*, como la Azatioprina en dosis de 50mg diarios y la Ciclofosfamida, entre 50 y 100mg diarios. Estos fármacos requieren tiempo para objetivar la respuesta.

El empleo de *IgEV* en alta dosis no ha tenido tan buenos resultados como en otras situaciones (PTI). La respuesta es menor y su uso se está desestimando. Algo similar ocurre con la *esplenectomía*, que sólo sería de pensar frente a una anemia hemolítica por anticuerpos calientes, ya que el bazo no tiene un rol trascendente en el caso de los anticuerpos fríos.

Una nueva línea de tratamiento, útil frente a anticuerpos calientes y fríos es el empleo de *Rituximab* (anticuerpos monoclonales anti CD20) en las dosis convencionales de 375mg/m²/dosis/semana por 4 semanas.

La AHAI puede presentar otros episodios de hemólisis luego del inicial. No siempre se consigue negativizar la PCD, aunque haya remitido la anemia y no haya hemólisis evidente.

AHAI y enfermedad de base.

Respecto del tema, las posibilidades son:

- a. *Enfermedad autoinmune*, tipo LES. En este caso, el diagnóstico y control de afectaciones de otros parénquimas se impone. El pronóstico del paciente no depende sólo de las manifestaciones a nivel eritroide sino de otras manifestaciones hematológicas y de otros órganos. Por lo tanto el paciente debe ser advertido y los controles serán permanentes a nivel de los sistemas más sensibles y que marque pronóstico.
- b. *Enfermedad linfoproliferativa crónica*. Una vez diagnosticada corresponde actuar de acuerdo a los protocolos de la misma. Es de relevancia la leucemia linfática crónica por su frecuencia. También lo son otros síndromes menos frecuentes como la linfadenopatía angioinmunoblástica, de origen en linfocitos T pero de importante compromiso inmune.
- c. Que se haya detectado una *enfermedad viral*, en cuyo caso la situación puede ser autolimitada.
- d. *No fue posible encontrar una enfermedad de base*. Esta situación, que de hecho es frecuente, puede corresponder a que la AHAI sea la primera manifestación y que la enfermedad de base se descubra en el seguimiento y que el clon del síndrome linfoproliferativo sea muy pequeño. Frente a esta eventualidad, corresponde un seguimiento prolongado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alwar V, Shanthala D, Sitalakshmi S, Karuna R. Clinical Patterns and Hematological Spectrum in Autoimmune Hemolytic Anemia. J Lab Physicians 2010; 2(1):17-20.
2. Fozza C, Longinotti M. Use of Rituximab in Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Non-Hodgkin Lymphomas. Hindawi Publishing Corporation. Advances in Hematology Volume 2011, Article ID 960137, 4 pages. doi:10.1155/2011/960137
3. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, and Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica 2011;96(5):752-761. doi:10.3324/haematol.2010.036152
4. Olga Arbach O, Funck R, Seibt F. Abdulgabar Salamaa Erythropoietin May Improve Anemia in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Reticulocytopenia. Transfus Med Hemother 2012;39:221-223 . DOI: 10.1159/000339260
5. Smedby K, Vajdic C, Falster M et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood. 2008 April 15; 111(8). doi: 10.1182/blood-2007-10-119974

6. ANEMIA DEL EMBARAZO

MECANISMO

Los cambios fisiológicos producidos durante la gestación implican modificaciones de distintos parámetros hematológicos, con un significativo incremento del volumen sanguíneo circulante, a expensas mayoritariamente del aumento de aproximadamente 45% en el volumen plasmático y de aproximadamente 25% de la masa globular. Esto significa que la mujer embarazada, tendrá un incremento en la cantidad neta de eritrocitos totales circulantes (250 a 450 ml). Sin embargo, este incremento se diluye por el enorme proceso de expansión producido por el incremento del volumen plasmático (aproximadamente 1.200 ml al final de la gestación).

Este proceso de *“incrementos de volúmenes desproporcionados”* entre dos componentes de la sangre (eritrocitos vs plasma), resulta en una *“falsa”* anemia por efecto dilucional, que provoca una caída de los valores de Hb por debajo del límite inferior normal para la mujer no gestante, conocido como *“Anemia Fisiológica del Embarazo”*. La misma no es una anemia real, sino que dicho mecanismo funciona como un proceso de autotransfusión con hemodilución, para compensar las pérdidas sanguíneas que se producirán durante el parto (alrededor de 500 ml de sangre entera). En el 90% de los embarazos normales, los valores de Hb serán mayores a 11g/dl, y en el 10% restante estarán entre 10 y 11 g/dl. Existe valores mínimos de Hb que pueden considerarse como límite

inferior normal (ver tabla 2), por debajo de los cuales debemos sospechar la instalación de una anemia verdadera, que requiere ser caracterizada y tratada acorde a su diagnóstico diferencial.

Como consecuencia del mencionado incremento en la producción de GR, y por la propia gesta (crecimiento fetal), los requerimientos de hierro llegan hasta 900 mg y además se necesita un aumento en el aporte de folatos de 2-3 veces los requerimientos normales.

En este escenario de hiperproliferación y aumento de las demandas, aún en condiciones de “normalidad”, el VCM puede incrementarse levemente en 4fL. La detección en la caída del VCM podría ser un índice de deficiencia de hierro, y un aumento puede ser indicativo de deficiencia de folatos.

VALOR EPIDEMIOLÓGICO

Independientemente del caso individual, las estadísticas poblacionales establecidas desde la OMS determinan que la prevalencia de anemia durante el embarazo (y en niños menores de 5 años), es un indicador muy fidedigno del estado de la Salud Pública de un país. Dado que la desnutrición es una de las grandes dificultades sanitarias mundiales, miles de millones de individuos que se encuentran afectados por las deficiencias alimentarias sufren las consecuencias de su incapacidad de integración social e incorporación al sistema productivo. La anemia es uno de los marcadores sociales de estas deficiencias. Si una comunidad cuenta con un 20% de los individuos anémicos, la deficiencia de hierro estaría afectando al 40% de su población, y si la anemia está presente en más del 40% de los individuos, la deficiencia de hierro afecta al 100% de los miembros de dicha comunidad. En este contexto, las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años, son los grupos de riesgo donde esta “pandemia social” impacta significativamente.

CAUSAS NUTRICIONALES

Deficiencia de hierro

El significativo aumento en la demanda de hierro implican que las necesidades específicas para la eritropoyesis materna son de alrededor de 600 mg, lo que se ve reflejado en una creciente declinación de los depósitos que se observa a partir de la 12ª semana de gestación, detectable por los valores bajos de ferritina. Puede suceder que en condiciones de hábitos nutricionales adecuados se genere una deficiencia con caída de las reservas reflejada en estos valores de ferritina sérica, pero sin que llegue a instalarse la anemia. En cambio, si el embarazo se inicia con un cuadro de deficiencia de hierro, o incluso con reservas normales

pero insuficientes para los requerimientos del proceso de gestación, los riesgos de desarrollar una anemia hipocrómica microcítica son muy altos. Por tal motivo, los valores de ferritina que habitualmente consideramos marcadores de deficiencia de hierro no son útiles en esta situación y se deben considerar valores de corte superiores. Se ha demostrado que los valores de ferritina por encima de 50 ng/ml pregestacionales y durante el primer trimestre, o por encima de 30 ng/ml durante segundo y tercer trimestres son indicativos de la suplementación con hierro y logran prevenir el desarrollo de anemia. Con valores de ferritina superiores a 80 ng/dl durante el primer trimestre, no sería imprescindible la suplementación con hierro. Cuando los depósitos de hierro son elevados (>200 ng/ml) se asocian con hipertensión, eclampsia, riesgo de parto prematuro, y en algunos casos con sepsis neonatal en mujeres con rotura temprana de membrana antes de la semana 32.

Los recién nacidos de madres con deficiencia de hierro suelen tener valores bajos de ferritina, pero nacen generalmente sin anemia. Este escenario, en apariencia normal, puede traer consecuencias durante el período temprano del crecimiento y desarrollo del lactante.

Anemias megaloblásticas

Deficiencias de folatos

Los requerimientos de folatos se incrementan 2-3 veces durante la gestación y los niveles de folatos séricos pueden disminuir aproximadamente a la mitad del rango normal, con una caída menos importante en los folatos intraeritrocitarios. La anemia megaloblástica suele instalarse durante el embarazo, como consecuencia de la suma de factores dados por dietas insuficientes y altos requerimientos. Debido al efecto protector de la administración temprana de folatos para prevenir los defectos de cierre del tubo neural en el feto y/o recién nacido, aproximadamente 400 ug/día de folatos están recomendados como suplemento desde el período preconcepcional y durante la gestación.

Deficiencias de vitamina B12

Es epidemiológicamente rara, pero se la puede detectar en grupos sociales con hábitos nutricionales vegetarianos, especialmente de tipo estrictos, y se acentúan con embarazos sucesivos. Sus consecuencias son reflejadas no solamente en la anemia materna, sino principalmente en el neonato, por severo deterioro neurológico, desarrollo de microcefalia, retraso madurativo y retardo mental. En los casos más graves puede llevar a un impedimento de la mielinización, y/o desmielinización tanto periférica como central, con letargia y muerte. El cuadro puede ser reversible si se administra vitamina B12 oportunamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldember RL, Mercer BM, Miodovnik M, et al. Plasma ferritin and pregnancy outcome. Am J Obst Gynecol 1998; 179: 250-209.
2. Raman L, Pawashe A, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy-induced hypertension and eclampsia. J Postgrad Med 1992; 38:65-67.

7. LISTADO DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.

Previamente a la obtención de la muestra consultar al laboratorio correspondiente sobre los requerimientos que aseguren la calidad de los resultados.

* Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Metabolismo del hierro				
Ferremia	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
Transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
% de Saturación	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
Ferritina sérica	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/4 meses
* Receptores solubles de transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/4 meses
* Receptores celulares de transferrina	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
* Protoporfirina libre inmediato	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento eritrocitaria
Hemosiderina	MO	extendido	Temp ambiente	Sin restricción
Sideroblastos	MO	extendido	Temp ambiente	Sin restricción
Metabolismo de vitamina B12 y fólico				
Vitamina B12	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
Fólico sérico	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
Fólico intraeritrocitario	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
* Acido metilmalónico (sérico y urinario)	SP O	Suero 24hs/aislada	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses

* Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Homocisteína	SP	EDTA (oscuridad)	-20°C	2 meses (oscuridad)
Anticuerpos anti factor intrínseco IgG	SP	siero	4-8°C / -20°C	72 hs/2 meses
Anticuerpos anti células parietales gástricas	SP	siero	4-8°C / -20°C	72 hs/2 meses
Hemólisis				
Reticulocitos	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
Haptoglobina	SP	siero	4-8°C / -20°C	72 hs/2 meses
Hemoglobina libre en plasma	SP	citrato 3,8 %	4-8°C / -20°C	72 hs/1 mes
Hemopexina	SP	siero	4-8°C / -20°C	72 hs/2 meses
Hemoglobinuria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
Hemosiderinuria	O	noche/mañana	4-8 °C	6 hs
LDH	SP	siero	4-8°C	24 hs
Bilirrubina indirecta	SP	siero	4-8°C	24 hs
Urobilina urinaria	O	mañana	Oscuridad 4-8 °C	3 hs
Mecanismo inmune				
Prueba de Coombs Directa	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
Anticuerpos fríos	SP	Toma de muestra y procesamiento a cargo del Servicio de Medicina Transfusional		
Anticuerpos calientes	SP			
Prueba de Donath-Landsteiner	SP			
Estudio de hemoglobinas				
Cuantificación de Hb A2	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
Cuantificación de Hb F	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
Electroforesis de Hemoglobina pH alcalino	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
Electroforesis de Hemoglobina pH ácido	SP	EDTA	4-8°C	4 días
Prueba de falciformación (ó Prueba de Sickling)	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
Prueba de Carrell y Kay (Hb inestables)	SP	EDTA	4-8 °C	4 hs
Prueba de termolabilidad (Dacie)	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato

* Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Cuerpos de Inclusión (HbH/cuerpos de Heinz)	SP	EDTA	4-8 °C	3 hs
Curva de disociación de la oxihemoglobina	SP	Heparina	---	Procesamiento inmediato
Biología Molecular	SP	EDTA	4-8°C/-20°C	4 días/2 meses
Estudios de enzimopatías				
Test de Brewer	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
Dosaje enzimático G6PD	SP	EDTA	4-8 °C	72 hs
Estudios de cationes intraeritrocitarios				
* Sodio Intraeritrocitario	SP	Heparina	Temp ambiente	Procesamiento inmediato
* Potasio Intraeritrocitario	SP	Heparina	Temp ambiente	Procesamiento inmediato
Estudios de trastornos de membrana eritrocitaria				
Autohemólisis	SP	Heparina	4-8 °C	Procesamiento inmediato
Prueba de glicerol acidificado	SP	EDTA	Temp. amb	Procesamiento inmediato
Curvas de Fragilidad Osmótica Eritrocitaria (basal y diferida)	SP	Heparina	4-8 °C	Procesamiento inmediato
Fragilidad Osmótica Eritrocitaria por citometría de flujo	SP	EDTA ó heparina	4-8 °C	< 24 hs
Criohemólisis hipertónica	SP	EDTA ó heparina	4-8 °C	< 24 hs
Citometría de Flujo (5'EMA)	SP y 6 CN simultáneos	EDTA ó heparina	4-8 °C	48 hs
* Ectacitometría	SP	Heparina	4-8 °C	< 48 hs
* Electroforesis de proteínas de membrana	SP	Heparina	4-8 °C	< 48 hs
* Prueba de sensibilidad térmica	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
Estudios para investigar clon HPN				
Prueba de Ham	SP ABO y Rh conocido	Citrato 3,8 % ó EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato

* Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Prueba de la Sucrosa	SP	Citrato 3,8 %	4-8 °C	Procesamiento inmediato
Citometría de flujo	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs

* Determinación no habitual

SP: sangre periférica. MO: médula ósea. O: orina. CN: control normal

- El paciente no debe haber recibido transfusiones o haber tenido crisis hemolíticas, aplásicas o megaloblásticas cercanas (por lo menos 1 mes antes)
- El paciente debe tener un adecuado metabolismo del hierro para poder interpretar determinados estudios (p ej.: electroforesis de hemoglobina, resistencia globular osmótica)
- Las horas de ayuno requeridas dependen de la determinación solicitada.
- Se debe informar al laboratorio medicación recibida, especialmente si es relevante para la interpretación de las pruebas (pe: hierro, corticoides)
- Si se sospecha de una eritropatía hereditaria, es aconsejable el estudio simultáneo de padres u otros familiares cercanos.

