

1. El síndrome anémico

ANEMIC SYNDROME

Ana Delgado Baena

Graduada en farmacia por la Universidad de Granada.

RESUMEN

Hoy en día, la anemia se presenta como uno de los problemas de salud pública más importantes y aunque su prevalencia ha disminuido, no debemos menospreciar que cerca de un 30% de la población sufre algún tipo de anemia. Por otro lado, un 2,5% de la población total presenta valores fisiológicos hemáticos fuera de la normalidad estadística, como es el caso de atletas, afroamericanos o embarazadas, donde la función de transporte de oxígeno a los tejidos no se ve disminuida en dichos casos.

Además, la Organización Mundial de la Salud ha recogido datos que revelan la causa más común de anemia, siendo ésta el déficit o carencia de hierro, sobre todo en grupos de riesgo como niños o mujeres en edad fértil.

Para realizar un correcto diagnóstico por parte del laboratorio, es necesario determinar parámetros como el valor de masa eritrocitaria y otros valores tales como, el recuento eritrocitario, el hematocrito o la concentración de hemoglobina en el interior del hematíe.

Palabras clave: Anemia, eritropoyesis, signos, síntomas, estudio, diagnóstico.

ABSTRACT

Today, anemia is one of the most important public health problems and although its prevalence has decreased, we should not underestimate that about 30% of the population suffers from some type of anemia. On the other hand, 2.5% of the total population presents hematic physiological values outside the statistical normality, as is the case of athletes, African-Americans or pregnant women, where the function of oxygen transport to the tissues is not diminished in said patients cases.

In addition, the World Health Organization has collected data that reveals the most common cause of anemia, being iron deficiency or deficiency, especially in risk groups such as the elderly or women of childbearing age.

To make a correct diagnosis by the laboratory, it is necessary to determine parameters such as the erythrocyte mass value and other values such as the erythrocyte count, hematocrit or hemoglobin concentration inside the red blood cell.

Keywords: Anemia, erythropoiesis, signs, symptoms, study, diagnosis.

DESARROLLO

Introducción

La anemia se presenta como una alteración de la masa eritrocitaria en la que se produce un descenso de dicho valor, con respecto a los límites de normalidad aceptados como válidos en la sociedad científica. Estos intervalos de normalidad estadística están definidos por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) y son función de la edad y el sexo (Tabla 1).

La OMS define la anemia como “una condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad de transportar oxígeno es insuficiente para cubrir las necesidades fisiológicas, que varían con la edad, el sexo, la altitud y otras circunstancias como el consumo de tabaco o el embarazo” (1).

Eritropoyesis

Antes de comenzar a hablar de la anemia y sus características, debemos conocer dónde se producen los eritrocitos y cómo ocurre este proceso.

Su síntesis comienza durante el periodo de gestación, antes del nacimiento. El embrión en el primer trimestre de embarazo, ya es capaz de producir eritrocitos desde el saco vitelino, posteriormente, en el segundo trimestre de gestación, esta función pasa a desarrollarse en el hígado, actuando éste como órgano principal hematopoyético, aunque también hay función de síntesis en otros órganos como el bazo y en menor proporción en los ganglios linfáticos. La eritropoyesis no pasará a producirse en la médula ósea hasta el tercer trimestre de embarazo, donde seguirá realizándose durante toda la vida de un humano.

Tras el nacimiento, los hematíes terminan de madurar en sangre periférica y no en médula ósea como ocurre antes del parto. Aproximadamente, a partir de los 20 años de edad, la eritropoyesis solo ocurre en la médula ósea de los huesos planos, como es el caso de las vértebras, el esternón o las crestas ilíacas.

En el proceso de hematopoyesis, las células sanguíneas comienzan a formarse a partir de una célula precursora hematopoyética pluripotencial o también conocida como célula madre o “stem cell”. Estas células madre se dividen para dar lugar a todas las células que forman la sangre, aunque una pequeña proporción de estas células madre deben reservarse para mantener una concentración mínima de células precursoras.

Durante las primeras divisiones o lo que se conoce como estadios iniciales, las células producidas tienen un gran parecido con la célula madre original, debido a que todavía la diferenciación no está tan avanzada o desarrollada, pero aun así, estas células precursoras se denominan célu-

Tabla 1. Valores de referencia de los principales parámetros hematológicos eritrocitarios. Fuente: Pregrado de hematología. 4ª ed. Madrid: Luzán 5; 2017. P 35-55.

Tabla 1. Valores de referencia de los principales parámetros hematológicos en niños y adultos de raza caucásica					
Edad		Hemoglobina (g/dL)	Recuento eritrocitario (10 ¹² /L)	Hematocrito (%)	VCM (fL)
Nacimiento		16,5 ± 1,7	4,7 ± 0,7	51 ± 4,0	108 ± 8
Segunda semana		16,5 ± 1,7	4,9 ± 0,7	51 ± 4,0	105 ± 8
3-6 meses		11,5 ± 1,7	3,8 ± 0,7	35 ± 4,0	91 ± 8
0,5-1 año		12,5 ± 1,7	4,5 ± 0,7	36 ± 4,0	78 ± 8
2-3 años		12,6 ± 1,7	4,6 ± 0,7	37 ± 4,0	81 ± 8
4-6 años		12,9 ± 1,7	4,6 ± 0,7	37 ± 4,0	81 ± 8
7-10 años		13,5 ± 1,7	4,6 ± 0,7	40 ± 4,0	86 ± 8
11-14 años	Mujer	13,7 ± 1,7	4,6 ± 0,5	41 ± 4,0	90 ± 8
	Hombre	12,9 ± 1,7	4,9 ± 0,7	41 ± 4,0	88 ± 8
15-18 años	Mujer	13,7 ± 1,5	4,6 ± 0,5	41 ± 4,0	90 ± 8
	Hombre	15,4 ± 1,7	4,9 ± 0,7	43 ± 4,0	88 ± 8
19-49 años	Mujer	12,2 ± 1,5	4,6 ± 0,5	40 ± 4,0	88 ± 8
	Hombre	13,7 ± 1,7	5,2 ± 0,7	46 ± 4,0	88 ± 8
> 50 años	Mujer	12,2 ± 1,5	4,6 ± 0,5	40 ± 4,0	88 ± 8
50-59 años	Hombre	13,7 ± 1,7	5,2 ± 0,7	46 ± 4,0	88 ± 8
> 60 años	Hombre	13,2 ± 1,7	5,2 ± 0,7	46 ± 4,0	88 ± 8

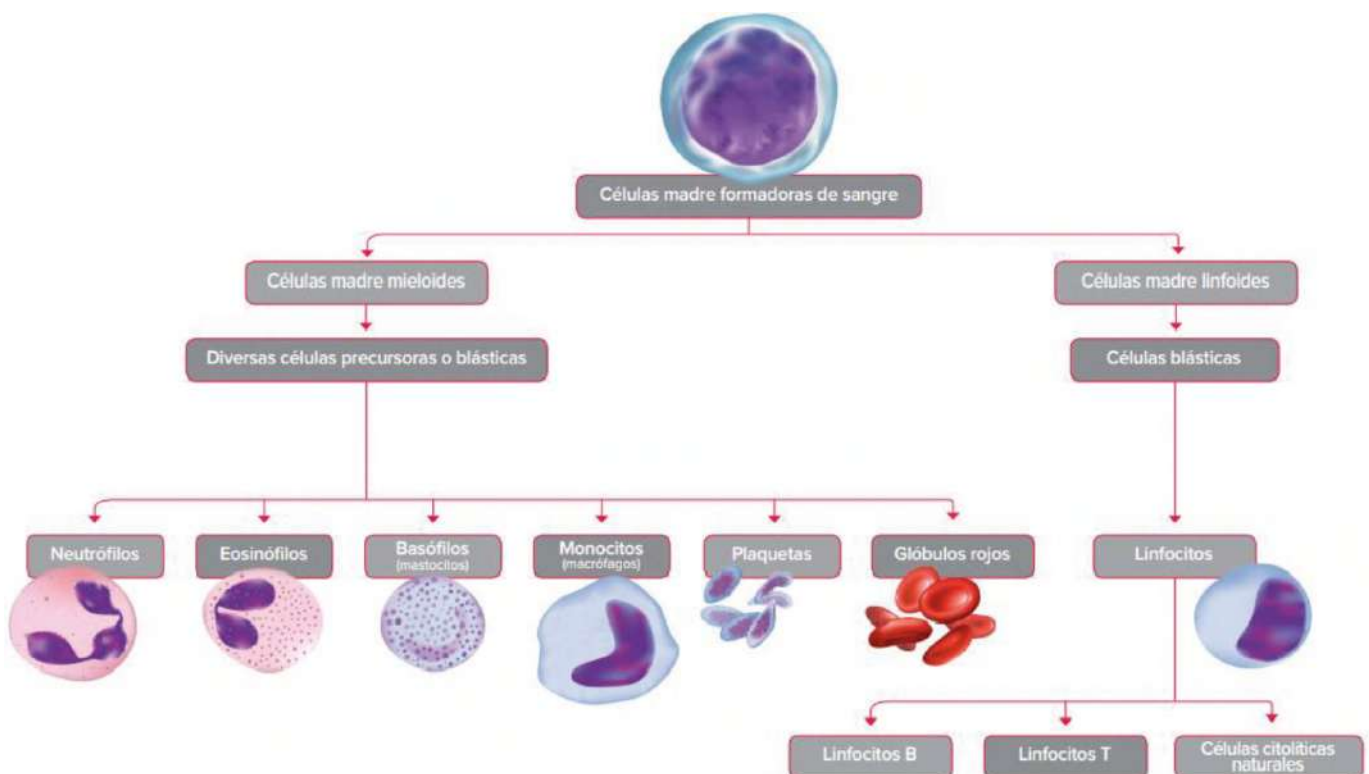


Imagen 1. Esquema del proceso de hemopoyesis. Fuente: Leukemia & Lymphoma society, fighting blood cancers.



Imagen 2. Esquema del proceso de eritropoyesis. Fuente: Blog educativo hematopoyesis, tejido sanguíneo, linfático y órganos linfoides.

las comprometidas para formar una línea celular concreta, ya sea la serie roja, blanca o linfoide.

Por tanto, a partir de la célula precursora comprometida o también llamada *unidad formadora de colonias* (UFC) se irán sucediendo una serie de cambios en cada estadio hacia una célula madura, ya sea el eritrocito, monocito, granulocito, megacariocito o linfocitos T y B.

Tras la UFC, se produce la división hasta el proeritoblasto, el cual es la primera célula de la serie roja que podemos identi-

ficar como tal. Seguidamente, se produce la diferenciación a eritoblasto basófilo, denominado así, porque durante la tinción se tiñe de colorantes básicos. En él, comienza la síntesis de hemoglobina. Después, evoluciona a eritoblasto policromatófilo (donde la concentración de hemoglobina es mayor), posteriormente a eritoblasto ortocromático o normoblasto. En esta célula se produce la pérdida de núcleo y con él, la capacidad de división del hematíe.

Esta célula aún contiene material basófilo, es decir, restos de mitocondrias y aparato de Golgi, además ya no presenta núcleo al perderlo en el estadio previo. De modo, que es liberada desde la médula a la sangre periférica mediante diapédesis.

Presenta corta vida media (1-2 días) y supone menos del 1% de los eritrocitos de la sangre. En la última fase de maduración, esta célula evoluciona a eritrocito, el cual habrá perdido todo el contenido de orgánulos y por tanto, pierde su capacidad para producir hemoglobina. Esto conllevará la pérdida de basofilia.

El síndrome anémico

La anemia es en realidad, un signo o síntoma patológico a consecuencia de otra enfermedad y no, una patología como tal, pudiendo referirnos a ella como síndrome anémico. Esta requiere de un diagnóstico rápido, para así clasificarla y poder instaurar un tratamiento adecuado. Para el diagnóstico debemos basarnos en la concentración de hemoglobina medida en sangre. Estos valores se encuentran recogidos en la Tabla 2.

En el momento de instauración de la anemia, se producen unos síntomas derivados de la disminución de aporte de oxígeno a los tejidos, estos síntomas deben de restaurarse con la ayuda de una serie de mecanismos compensatorios que el organismo activa para minimizar la hipoxia (2).

- **Mayor llegada de oxígeno a los tejidos:** La hemoglobina presenta una alta afinidad por el oxígeno en el interior del hematíe, pero en una situación de hipoxia, esa afinidad se reduce para conseguir que el oxígeno difunda con mayor facilidad hacia los tejidos afectados. Para ello se produce una disminución de pH y aumenta un metabolito llamado 2,3-difosfoglicerato.
- **Redistribución del flujo sanguíneo:** En situación de hipoxia, el organismo da prioridad a la llegada de sangre a órganos más sensibles, que pueden verse afectados gravemente en esta situación, como son el cerebro y el corazón, mientras que limita la llegada a órganos como la piel, el riñón o el sistema esplácnico.

Tabla 2. Valores de referencia de los principales parámetros hematológicos eritrocitarios. Fuente: *Pregrado de hematología. 4ª ed. Madrid: Luzán 5; 2017. P 35-55.*

Tabla 2. Definición de anemia según la Organización Mundial de la Salud		
	Mujeres	Hombres
Niveles de hemoglobina	< 12 g/dL	< 13 g/dL
Recuento eritrocitario	< 3,8 x 10 ¹² /L	< 4,5 x 10 ¹² /L
Hematocrito	< 35%	< 40%

- **Aumento del gasto cardiaco:** El miocardio responde ante la falta de oxígeno, aumentando el número de latidos por minuto, así se consigue bombear mayor cantidad de sangre en el menor tiempo posible. Además la viscosidad de la sangre y la resistencia periférica está reducida y consecuentemente desciende la poscarga miocárdica.
- **Aumento de la eritropoyesis:** La eritropoyetina es una hormona que está sintetizada principalmente por el riñón, aunque hay más órganos encargados de su síntesis. En casos de hipoxia, su concentración se eleva ya que favorece la formación de hematíes a nivel de la médula ósea.

Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de la anemia son consecuencia de los efectos que produce en el organismo, explicados previamente, además del conjunto de mecanismos compensatorios que son puestos en marcha. A continuación se cita en la Tabla 3, los principales síntomas y signos del síndrome anémico según la zona anatómica afectada.

Estudios de laboratorio

Como principal prueba encontramos el hemograma. Es una medición rápida que aporta gran cantidad de información. Los citómetros de flujo son contadores electrónicos que miden el número de eritrocitos, la cifra de hemoglobina, el porcentaje de hematocrito y los índices eritrocitarios: Volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media, hemoglobina corpuscular media y ancho de distribución eritrocitaria (3).

- **Eritrocitos:** Componente sanguíneo mayoritario. Su principal función es transportar hemoglobina.
- **Hemoglobina:** Proteína principal que forma parte del hematíe, tiene como función más importante, el transporte de oxígeno hacia los tejidos. Depende del sexo, la etnia, la localización geográfica y la edad. Nos permite diagnosti-

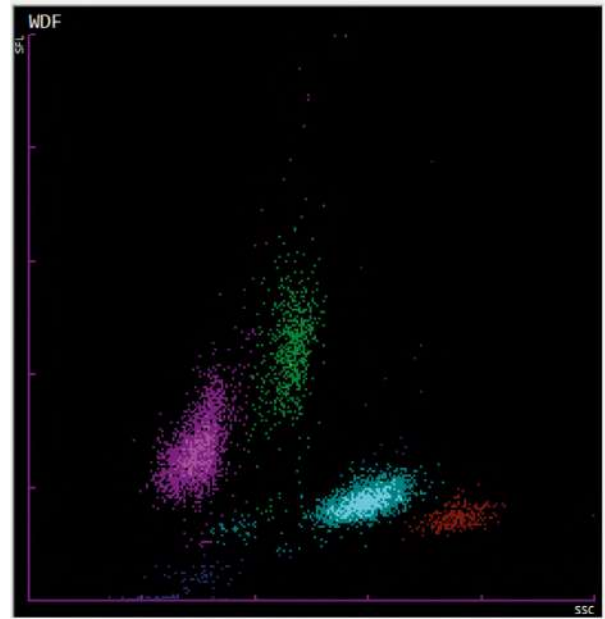


Imagen 3. Escategrama tomado del citómetro de flujo Sysmex XN-2000 ® en el que observamos una gráfica en forma de nube de puntos que representa la distribución de linfocitos (morado), monocitos (verde), neutrófilos (azul claro) y eosinófilos (rojo). Fuente: Elaboración propia.

car la anemia, ya que concentraciones bajas de la misma nos indicarán su gravedad.

- **Hematocrito:** Es la relación entre el volumen ocupado por los hematíes y el de la sangre total. Depende del volumen plasmático y del número de eritrocitos.
- **Índices eritrocitarios:**
 - Volumen corpuscular medio (VCM):** Hace referencia a la medida de volumen medio de los eritrocitos y permite realizar una primera clasificación morfológica de las anemias. El valor normal en un adulto sano es 81-

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la anemia. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la anemia	
Piel, mucosas y faneras	Palidez, ictericia (anemias hemolíticas), uñas excavadas (anemia ferropénica)
Sistema muscular	Astenia, calambres y debilidad muscular
Sistema cardiovascular	Disnea, taquicardia, hipertensión, insuficiencia cardiaca, arritmias y cardiopatía isquémica
Sistema nervioso	Mareos, acúfenos, dificultad de concentración, cefalea, insomnio, letargia, pérdida de memoria, irritabilidad...
Sistema gastrointestinal	Anorexia, náuseas, estreñimiento, digestiones lentas y pesadas
Sistema genitourinario	Edemas, amenorrea y disminución de la libido

CBC			DIFF		
tipo	Dato	Unid	tipo	Dato	Unid
WBC	6.52	10 ³ /uL	NEUT#	2.82	10 ³ /uL
RBC	4.88	10 ⁶ /uL	LYMPH#	2.72	10 ³ /uL
HGB	14.8	g/dL	MONO#	0.65	10 ³ /uL
HCT	45.2	%	EO#	0.27	10 ³ /uL
MCV	92.6	fL	BASO#	0.06	10 ³ /uL
MCH	30.3	pg	NEUT%	43.3	%
MCHC	32.7	g/dL	LYMPH%	41.7	%
PLT	146	10 ³ /uL	MONO%	10.0	%
RDW-SD	43.8	fL	EO%	4.1	%
RDW-CV	12.9	%	BASO%	0.9	%
PDW	11.0	fL	IG#	0.02	10 ³ /uL
MPV	9.7	fL	IG%	0.3	%
P-LCR	23.1	%			
PCT	0.14	%			
NRBC#	0.00	10 ³ /uL			
NRBC%	0.0	%			

Imagen 4. Resultados obtenidos del citómetro de flujo Sysmex XN-2000[®] que representan el recuento de células sanguíneas en un hemograma normal de un paciente adulto. Fuente: Elaboración propia.

81-99 fL (normocitosis). En valores superiores a 100 fL hablaremos de macrocitosis y valores inferiores a 80 fL, de microcitosis. Se calcula con la fórmula:

$$VCM = \frac{\text{Hematocrito} \times 10}{\text{n}^\circ \text{ hematíes (en millones)}}$$

b. *Hemoglobina corpuscular media (HCM)*: Peso medio de la hemoglobina en el eritrocito. Refleja la coloración o cromía del hematíe. El valor normal en un adulto sano es 27-31 pg (normocromía). Valores superiores o inferiores indican hipercromía o hipocromía, respectivamente. Se calcula con la fórmula:

$$HCM = \frac{\text{Hemoglobina} \times 10}{\text{n}^\circ \text{ hematíes (en millones)}}$$

c. *Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)*: Promedio de la concentración de hemoglobina del eritrocito en relación al tamaño del hematíe. Se calcula con la fórmula:

$$CHCM = \frac{\text{Hemoglobina} \times 10}{\text{Hematocrito (\%)}}$$

d. *Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)*: Medida de la variación del tamaño de los eritrocitos. El valor normal de un adulto sano es 13 ± 2%. Valores elevados indican anisocitosis (diferentes tamaños de los hematíes).

Contribuyen al diagnóstico de las anemias los reticulocitos. Éstos son los precursores de los hematíes, cuando son liberados a sangre periférica desde la médula ósea, maduran a hematíe en aproximadamente 24-48 horas. El porcentaje de reticulocitosis nos permite clasificar las anemias en regenerativas (porcentajes superiores al 2-3%) o arregenerativas (porcentajes menores a 2%).

Otra prueba fundamental es el frotis de sangre periférica, el cual consiste en una extensión de una gota de sangre sobre un porta-objetos y la posterior tinción de la misma, la tinción más apropiada es la de May-Grünwald-Giemsa. Gracias a él, conseguimos observar las distintas morfologías

eritrocitarias y las posibles alteraciones en cuanto al color y el volumen de los hematíes. Dependiendo del tamaño nos encontraremos con un VCM alto (macrocitosis), bajo (microcitosis) o normal (normocitosis). También podemos observar la tonalidad o coloración, si los eritrocitos son pálidos nos encontraremos ante hipocromía o al contrario, hipercromía.

Los eritroblastos o eritrocitos nucleados pueden aparecer en el frotis de sangre periférica, lo que reflejaría anemias con intensa reticulocitosis, que reflejan una exaltada función eritropoyética (Imagen 5).

Por otro lado, los hematíes pueden presentar en su interior inclusiones o acúmulos de sustancias que se relacionan con patologías hematológicas, entre ellas, el síndrome anémico. Podemos encontrar (4):

- *Cuerpos de Howell-Jolly*: Restos nucleares que pueden aparecer en pacientes esplenectomizados y en anemia megaloblástica.

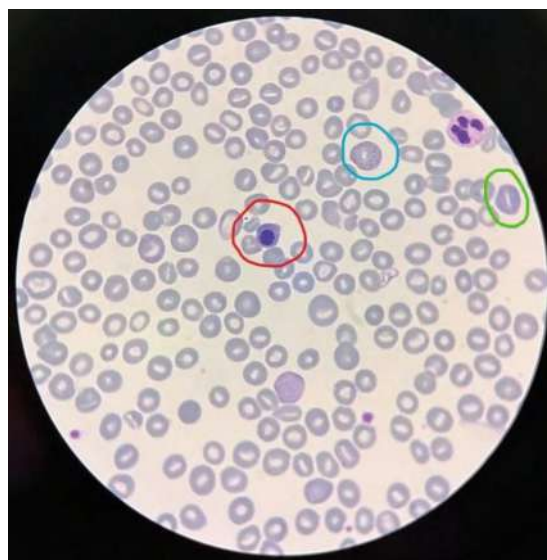


Imagen 5. Ejemplo de eritroblasto (círculo rojo), estomatocito (círculo verde), punteado basófilo (círculo azul). Fuente: Elaboración propia.

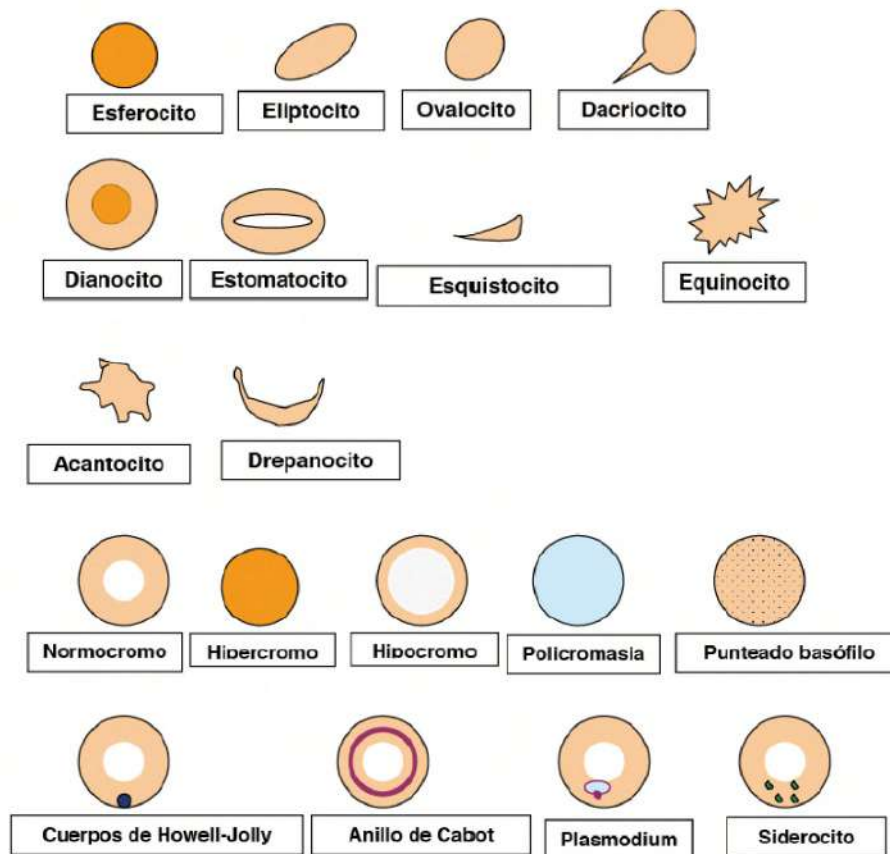


Imagen 6. Representación esquemática de diferentes formas eritrocitarias, así como de algunas inclusiones eritrocitarias. Fuente: Alteraciones hematológicas de los eritrocitos. A. Merino. SEQC 2014-2015.

- **Cuerpos de Heinz:** Restos de hemoglobina precipitada, aparece en casos de anemia por déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- **Cuerpos de Pappenheimer o gránulos sideróticos:** Son acúmulos de hemosiderina. Los hematíes que presentan este tipo de inclusión se denominan siderocitos en anillo, típicos de la anemia sideroblástica.
- **Anillos de Cabot:** Pertenecen a restos de la envoltura nuclear donde se ha producido una mitosis anormal. Pueden aparecer en anemias megaloblásticas y hemolíticas.
- **Punteado basófilo:** Agregados ribosómicos o precipitados de hemoglobina que aparecen en las talasemias o en intoxicaciones por plomo.
- **Inclusiones parasitarias:** como por ejemplo de *Plasmodium*.

Otras determinaciones analíticas

Parámetros bioquímicos

- **Hierro sérico:** Los valores de sideremia de un adulto sano son 50-170 µg/dL. En los casos en que la anemia sea debida a un déficit de hierro o por causas como una alteración del metabolismo del mismo, como ocurre en la anemia por trastorno crónico, encontraremos valores bajos.
- **Ferritina sérica:** Las concentraciones de ferritina en un hombre sano se encuentran entre 20-400 ng/mL y en una mujer sana entre 15-120 ng/mL. Es una proteína usada en el orga-

nismo como forma de almacenamiento de hierro. Es muy útil por su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de anemia, ya que, concentraciones elevadas de la misma indican un origen no ferropénico de anemia, lo que indica concentraciones elevadas de hierro almacenado. Es un reactante de fase aguda positivo, elevándose en procesos inflamatorios, en infecciones o en cáncer. Este dato debemos tenerlo en cuenta a la hora de diagnosticar una anemia, ya que, puede dar lugar a confusión y deberemos apoyarnos con otros datos de laboratorio.

- **Capacidad de fijación de hierro por transferrina (CTFH):** La transferrina es una proteína transportadora de hierro en sangre. Se eleva en anemias ferropénicas porque aumenta la apetencia de la misma por unirse a bajas concentraciones de hierro.
- **Índice de saturación de transferrina (IST):** Es el porcentaje de transferrina que se encuentra saturada por el hierro. Es de gran utilidad clínica para el diagnóstico de anemias relacionadas con el metabolismo del hierro. Se encontrará con una saturación en torno al 30% en casos de normalidad y por debajo del 10% en situaciones de anemia.
- **Receptor soluble de la transferrina (RST):** Es una proteína que forma parte de la membrana de los eritroblastos medulares. Su concentración en una persona sana es 4-9 µg/L. Su utilidad clínica reside en ayudar a diferenciar anemias donde existen alteraciones en el metabolismo del hierro.

- **Vitamina B12 y ácido fólico:** Su déficit está relacionado con anemias megaloblásticas. La concentración normal de ambas vitaminas en un adulto normal es 200-900 pg/mL y superior a 3,5 ng/mL, respectivamente.
- **Otros parámetros bioquímicos:** Creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH) pueden verse alterados en procesos anémicos en los que se produzca hemólisis y eritropoyesis ineficaz. Además en el estudio de anemias macrocíticas se pueden estudiar las hormonas tiroideas en la búsqueda de hipotiroidismo.
- **Haptoglobina y hemopexina:** Ambos parámetros son útiles en la determinación de anemias de origen hemolítico. Su concentración disminuye en hemólisis intravasculares. Estas proteínas intervienen en procesos catabólicos de los hematíes. La haptoglobina forma complejos con moléculas de hemoglobina libre. Estos complejos se dirigen al hígado, hacia los hepatocitos donde se metabolizan. La hemopexina por su parte, se une al grupo hemo transportándolo al hígado para su metabolización. La haptoglobina al igual que la ferritina, es un reactante de fase aguda, que puede alterar la interpretación analítica.
- **Coagulación:** En casos de coagulación intravascular diseminada (CID), en las que existe tendencia al sangrado, puede cursar con anemia y otras citopenias.
- **Estudios específicos para la detección de enzimopatías y hemoglobinopatías:** Son pruebas que usan técnicas de electroforesis para detectar distintos tipos de hemoglobina en trastornos como talasemias y otros tipos de hemoglobinopatías. Además realizan estudios de resistencia globular osmótica incubada para la detección de esferocitosis hereditaria, determinación de enzimas eritrocitarias para

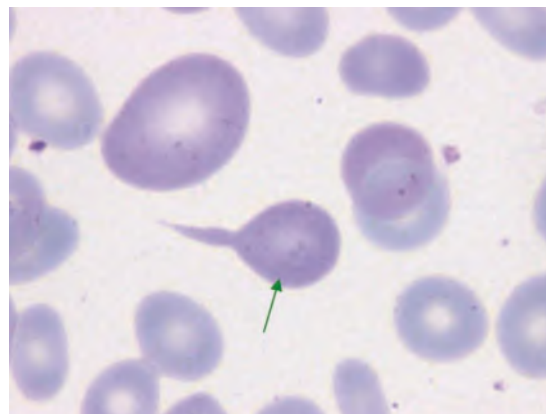


Imagen 7. Ejemplo de dacriocito (señalados con flecha) en frotis de sangre periférica. Fuente: Fuente: Alteraciones hematológicas de los eritrocitos. A. Merino. SEQC 2014-2015.

anemias por déficits enzimáticos (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, piruvato quinasa, etc) o técnicas como la citometría de flujo de proteínas de anclaje de membrana para diagnosticar la hemoglobinuria paroxística nocturna.

- **Test de Coombs directo:** Prueba específica para el diagnóstico de anemias hemolíticas de origen autoinmunitario. Consiste en determinar la presencia de anticuerpos o de complemento unidos a la superficie del hematíe.
- **Estudio de médula ósea:** Se realizará un aspirado y/o biopsia ante la sospecha de anemia aplásica o arregenerativa. Normalmente no es necesario para el estudio de anemias, pero en algunos casos en los que los parámetros comentados anteriormente no sea suficientes,

Tabla 4. Clasificación etiopatogénica de las anemias. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Clasificación etiopatogénica de las anemias		
	Hemorrágicas	Agudas
		Crónicas
Anemias regenerativas (periféricas)	Hemolíticas	<u>Intracorporales:</u> - Membranopatías. - Hemoglobinopatías estructurales. - Enzimopatías.
		<u>Extracorporales:</u> - De origen inmunológico. - De origen medicamentoso. - De origen mecánico. - De origen infeccioso. - Hiperesplenismo. - Agresión química.
Anemias arregenerativas (centrales)	Insuficiencia medular cuantitativa	- Aplasia medular primaria congénita o adquirida. - Aplasia medular secundaria a medicamentos, cáncer... - Aplasia pura de la serie roja (eritroblastopenia pura).
	Insuficiencia medular cualitativa	- Anemias carenciales. - Síndromes mielodisplásicos.

Tabla 5. Clasificación morfológica de las anemias. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5. Clasificación morfológica de las anemias		
Microcíticas	Alteraciones del metabolismo del hierro	- Anemia ferropénica. - Anemia de enfermedades crónicas.
	Alteraciones en la síntesis de globina	- Talasemias.
	Alteraciones en la síntesis de porfirinas y grupo hemo	- Anemias sideroblásticas. - Porfirias.
Macrocíticas	Megalobásticas	- Déficit de vitamina B ₁₂ . - Déficit de ácido fólico.
	No megalobásticas	- Reticulocitosis. - Insuficiencia hepática. - Hipotiroidismo. - Anemia aplásica. - Alcoholismo.
Normocíticas	- Anemia de enfermedades crónicas. - Anemias hemolíticas (sin reticulocitosis). - Anemia aplásica. - Invasión medular. - Síndromes mielodisplásicos.	

puede estar indicado su estudio, como por ejemplo, en síndromes mielodisplásicos o lifoproliferativos. En casos de fibrosis medular, pueden aparecer dacriocitos en sangre periférica.

Clasificación de las anemias

Las anemias se pueden clasificar en función de su morfología o en base a la capacidad de producción en médula ósea de hematíes. Más adelante, serán descritas en base a la clasificación morfológica (5).

Anemias microcíticas

Alteraciones del metabolismo del hierro

El hierro se obtiene de la dieta en forma oxidada (férrica) o en forma reducida (ferrosa). Para poder absorberse necesitamos que se encuentre en forma ferrosa. La absorción se realiza por el intestino delgado, concretamente por el duodeno y parte superior del yeyuno. Sólo se absorbe un 5-10% del hierro ingerido. Para absorber el hierro no ferroso, el organismo usa una proteína conocida como *ferroreductasa citocromo duodenal b* (Dcytb). Este hierro es reducido a la forma absorbible y entra a través del enterocito por una *proteína transportadora metálico divalente 1* (DMT1) ubicada en la membrana de la célula duodenal (6).

Ya en el interior del mismo, el hierro tiene diversos destinos:

- Almacenarse en forma de ferritina como depósito de reserva para cuando el organismo lo requiera.
- Salir del enterocito hacia la circulación sanguínea a través de la ferroportina, proteína que se encuentra en la membrana del enterocito y que está en contacto con el plasma.

Para que se produzca la salida del hierro a la circulación y sea transportado a otras localizaciones para su utilización, debe encontrarse en su forma férrica. Es decir, necesitamos oxidarlo y para ello, el enterocito depende de una proteína conocida como ceruloplasmina o hefaestina, la cual requiere cobre como cofactor en la reacción. El hierro es transportado a través de una proteína conocida como apotransferrina. Cuando se une a dicha sustancia mediante una unión débil, se forma la transferrina, sustancia encargada de su distribución.

La transferrina al llegar a los órganos diana, penetra por endocitosis en las células mediante receptores y el hierro es liberado para su utilización. En el caso de la médula ósea, el receptor lo presentará el eritroblasto, el cual requiere hierro para llevar a cabo en la eritropoyesis la síntesis del grupo hemo.

El hierro es dirigido a los hepatocitos en el hígado para su almacenamiento en forma soluble de ferritina. Una pequeña porción se almacena de forma muy insoluble en la hemosiderina. Además en el hígado se produce la síntesis de una hormona encargada de regular la absorción del hierro a nivel del enterocito, esta hormona es la hepcidina. Actúa uniéndose a la ferroportina y provocando la degradación de la misma.

Anemia ferropénica

El hierro es un elemento que forma parte de muchas reacciones enzimáticas, además de participar en la síntesis de otros compuestos orgánicos. En la anemia ferropénica, se produce una disminución de la concentración del mismo, ese déficit, afecta principalmente a procesos eritropoyéticos.

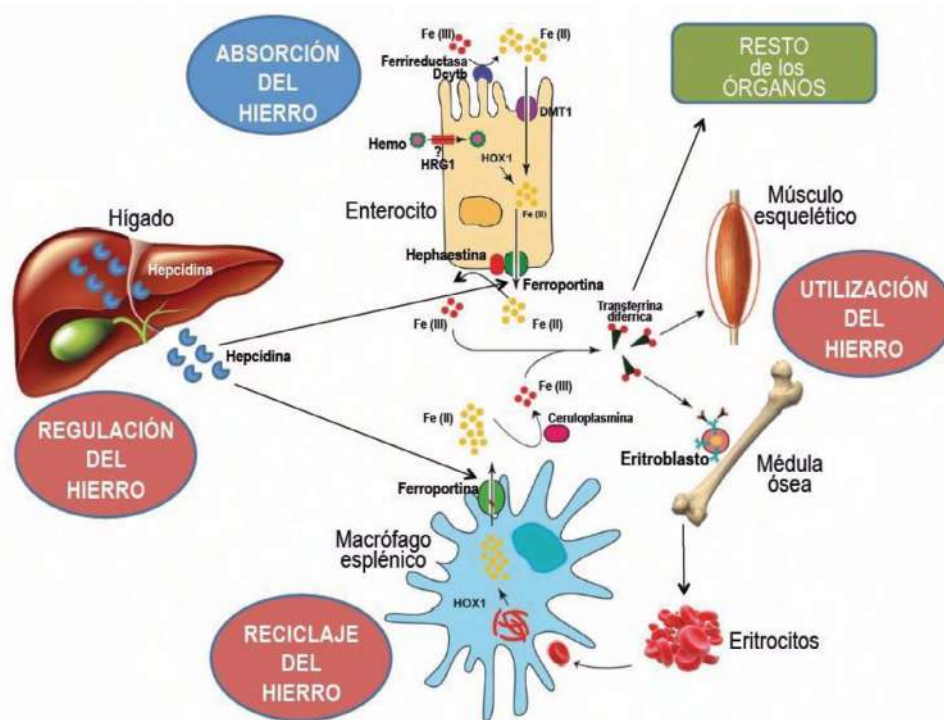


Imagen 8. Órganos y células que participan en la absorción, almacenamiento y metabolismo del hierro. Fuente: Sutori, metabolismo del hierro. I. Gaitán.

En el organismo presenta una distribución, tal que:

- 65% formando parte de la hemoglobina de los hematíes.
- 25% formando parte de los macrófagos (sistema reticuloendotelial) en forma de ferritina y hemosiderina, en el organismo.
- 10% localizado en otras moléculas como mioglobina, citocromos y enzimas peroxidasa, catalasa, lipooxigenasa y xantina oxidasa.
- El resto (< 0,1%) comprende el hierro transportado por la transferrina circulando en sangre periférica.

Para su almacenamiento se usan dos formas de depósito: Ferritina y hemosiderina. La ferritina se presenta como un complejo hidrosoluble de sales férricas y apoferritina, es una reserva de fácil acceso en la que el hierro se moviliza principalmente para la síntesis en la médula ósea del grupo hemo. Por otro lado, la hemosiderina es insoluble en agua y consiste mayoritariamente en un núcleo de cristales agregados de oxihidróxido férrico y con un armazón proteico degradado parcial o totalmente. El hierro de la hemosiderina es mucha más difícil de usar, debido a su insolubilidad, aunque verdaderamente representa el porcentaje más elevado de forma de almacenamiento de hierro.

La deficiencia de hierro puede estar causada por pérdidas de sangre, aporte insuficiente desde la dieta u otras causas como aumentos de la demanda del mismo en determinadas etapas de la vida (por ejemplo, durante un rápido crecimiento en la infancia).

La anemia ferropénica inicialmente muestra datos de laboratorio normocíticos y normocrómicos, pero cuando evoluciona a estadios más avanzados, el cuadro clásico es de microcitosis, anisocitosis, poiquilocitosis (con presencia de algunos eliptocitos), grados variables de hipocromía y aparición de punteado basófilo.

El recuento de hematíes es bajo, a veces se solicita el porcentaje de reticulocitos que puede estar normal o ligeramente aumentado. Las determinaciones de ferritina y de hierro se encuentran disminuidas. La transferrina y su receptor soluble se encuentran aumentados, y el índice de saturación de la transferrina cae por debajo de un 15% (7).

Anemia de enfermedades crónicas

Es la segunda anemia más frecuente y suele observarse en personas de edad avanzada o en pacientes hospitalizados. Puede asociarse a procesos inflamatorios, tales como: ar-

Tabla 6. Patrón bioquímico de la anemia ferropénica. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 6. Patrón bioquímico de la anemia ferropénica	
VCM y HCM	Disminuidos
Sideremia	Disminuida
Ferritina	Disminuida
Transferrina	Elevada
IST	Disminuido

Tabla 7. Patrón bioquímico de la anemia de enfermedades crónicas. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 7. Patrón bioquímico de la anemia de enfermedades crónicas	
VCM y HCM	Disminuidos (a veces normal)
Sideremia	Disminuida
Ferritina	Normal o elevada
Transferrina	Normal o baja
IST	Normal o bajo

tritis reumatoide, lupus eritematoso, hepatitis, endocarditis, osteomielitis, etc. Además se asocia a neoplasias, envejecimiento, obesidad o insuficiencia renal.

Su origen consiste en un defecto a nivel de los macrófagos que almacenan el hierro en forma de depósitos de ferritina. El hierro necesita incorporarse a los eritroblastos en el proceso de eritropoyesis, para ello, el macrófago debe permitir que sea liberado y se una a la transferrina para su movilización a la médula ósea, pero durante dicho proceso, el macrófago libera un compuesto llamado lactoferrina, el cual presenta una mayor afinidad por el hierro que la transferrina, formando un complejo que produce el bloqueo del mismo. Además se producen mediadores (citocinas proinflamatorias) que inhiben la eritropoyesis, contribuyendo a la disminución de ésta (8).

El dato más característico nos lo aporta la ferritina, que se encuentra normal o elevada, a diferencia de la anemia ferropénica, que se encuentra baja, puesto que la ferritina es un reactante de fase aguda positivo y en un contexto de inflamación crónica, será de ayuda en el diagnóstico de este tipo de anemia. Además los datos de reticulocitosis se verán disminuidos. El hierro sérico se encontrará bajo, ya que principalmente, lo encontramos formando depósitos o bloqueado por la lactoferrina. La transferrina, su receptor soluble y el índice de saturación de la transferrina los encontraremos normales o bajos. Otro parámetro que se encontrará elevado será la *proteína C reactiva* (PCR), que podrá ser de utilidad en su diagnóstico.

Alteraciones en la síntesis de globina

Talasemias

Son un grupo de trastornos producidos por un defecto cuantitativo en la síntesis de las cadenas de globina, aunque más adelante se describirán con más detalle y se explicará la estructura de la hemoglobina humana, en este apartado comentaremos los datos más importantes de las mismas.

Se produce descensos de hemoglobina, dando lugar a datos analíticos de microcitosis e hipocromía. El aumento de la síntesis de la cadena de globina provoca que se acumule en

el interior del eritrocito favoreciendo que se produzca su hemólisis y dando lugar a un defecto en la formación de glóbulos rojos por parte de la médula.

La hemoglobina del adulto (Hb A) al estar formada por cadenas 2α y 2β , genera que los defectos principales aparezcan en dichas cadenas (aunque puede aparecer en cualquier cadena), dando lugar, respectivamente a las α -talasemia y β -talasemia. Las talasemias se pueden clasificar según: La cadena de globina afectada (α o β), las manifestaciones clínicas (talasemia menor, intermedia o mayor) o según la severidad del déficit, ausencia total ($\alpha 0$ o $\beta 0$) o disminución de síntesis ($\alpha+$ o $\beta+$).

Las talasemias menor suelen producir microcitosis no ferropénicas, con hemoglobinas normales o casi normales. Por otro lado, las talasemias intermedias presentan concentraciones de hemoglobina más bajas, sin que llegue a generarse una anemia severa y a veces, los pacientes requieren de transfusiones crónicas a lo largo de toda su vida. Las más graves son las talasemias mayor, ya que los pacientes siempre van a requerir transfusiones cada cierto tiempo.

A nivel de diagnóstico en el laboratorio, se observan datos de microcitosis y elevación del recuento de hematíes, sin que el perfil ferrocínético esté afectado, ya que no cursan con alteración del metabolismo de hierro. Por otro lado, para un diagnóstico definitivo es necesario de técnicas de electroforesis para determinar las fracciones de hemoglobina, como por ejemplo, se observará elevación de Hb A2 en la β -talasemia, mientras que en la α -talasemia no se producirá dicha elevación, aunque el resto de parámetros serán idénticos.

Alteraciones en la síntesis de porfirinas y grupo hemo

Anemia sideroblástica

Las anemias sideroblásticas constituyen un grupo heterogéneo de anemias en las que existe un defecto en la síntesis del grupo hemo, como consecuencia, se produce una reducción en su síntesis afectando al proceso eritropoyético, ya sea bien por un defecto genético a nivel enzimático

Tabla 8. Patrón bioquímico del síndrome talasémico. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 8. Patrón bioquímico del síndrome talasémico	
VCM y HCM	Disminuidos
Sideremia	Normal
Ferritina	Normal o elevada
Transferrina	Normal
IST	Normal o elevada

o por una intoxicación con un agente externo, que bloquee el proceso de síntesis.

Por ello, el resultado final es la acumulación del hierro en forma ferritina en las mitocondrias de los eritroblastos, formando sideroblastos en anillo. Podemos dividir las anemias sideroblásticas en:

- **Anemias sideroblásticas congénitas:** La anemia más común de origen hereditario es la debida a una mutación en el gen ALA2 localizado en el cromosoma X, las producidas por alteraciones en el ADN mitocondrial y las autosómicas son mucho más infrecuentes. Este gen se encarga de sintetizar al enzima delta-aminolevulínico sintetasa (δ -ALA-sintetasa), el cual cataliza la transformación de succinil-Coenzima A en ácido delta-aminolevulínico (ALA), siendo dicha reacción la primera etapa en la formación del grupo hemo. Esta reacción está catalizada por la vitamina B6 o piridoxina, cofactor de dicha enzima. Las características de laboratorio incluyen microcitosis e hipocromía, con bajo grado de reticulocitosis, sideremia, ferritina e IST elevadas, con presencia en el frotis de sangre periférico de punteado basófilo y cuerpos de Pappenheimer.

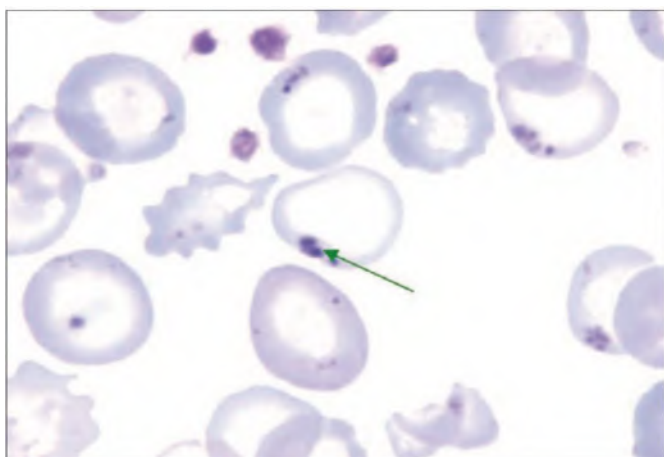


Imagen 9. Ejemplo de cuerpos de Pappenheimer (señalado con flecha). Fuente: Alteraciones hematológicas de los eritrocitos. A. Merino. SEQC 2014-2015.

- **Anemias sideroblásticas adquiridas:** Pertenecen a un gran grupo que puede tener diversas causas, aunque generalmente están asociadas al consumo de tóxicos, alcohol y fármacos (tratamientos con isoniazida). El patrón bioquímico es similar que en el caso de anemias sideroblásticas hereditarias, excepto si son secundarias a alcoholismo, que en este caso podemos observar un VCM elevado.

a. **Alcohol:** El acetaldehído es un metabolito formado durante el metabolismo del alcohol que inhibe diferentes



Imagen 10. Ilustración de Ribete de Burton o hiperpigmentación de las encías en una intoxicación por plomo. Fuente: Química en casa (Blog) de MA. Zapata.

pasos en la síntesis del grupo hemo y además produce déficit de vitaminas del grupo B, afectando así a la vitamina B6 necesaria para la primera reacción de la síntesis.

- b. **Intoxicación por plomo (Pb):** Se produce un bloqueo a nivel de varias enzimas en la síntesis del grupo hemo que conlleva un aumento en orina de ácido delta-aminolevulínico y coproporfirina III. Esta intoxicación es conocida como saturnismo que clínicamente se presenta como un cólico abdominal acompañado de neuropatía periférica e hiperpigmentación en las encías (ribete de Burton).

- c. **Déficit de cobre (Cu):** Participa como cofactor de la citocromo oxidasa en la cadena respiratoria que ocurre en la membrana de la mitocondria, por lo que situaciones de disminución en su concentración puede dar lugar a alteraciones del uso de hierro en la mitocondria, provocando anemia sideroblástica acompañada de neutropenia. Además actúa como cofactor de la ceruloplasmina/hefaestina, proteína que interviene en el metabolismo del hierro.

Porfirias

Son un grupo de enfermedades adquiridas por alteraciones genéticas hereditarias, casi en su mayoría de carácter autosómico dominante, donde se produce una alteración genética de alguna de las enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo.

El grupo hemo está localizado dentro de la hemoglobina en un hoyuelo hidrofóbico entre dos hélices de la cadena

Tabla 9. Patrón bioquímico de las anemias sideroblásticas. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 9. Patrón bioquímico de las anemias sideroblásticas	
VCM y HCM	Disminuidos (elevado en alcoholismo)
Sideremia	Elevada
Ferritina	Elevada
Transferrina	Normal
IST	Elevado

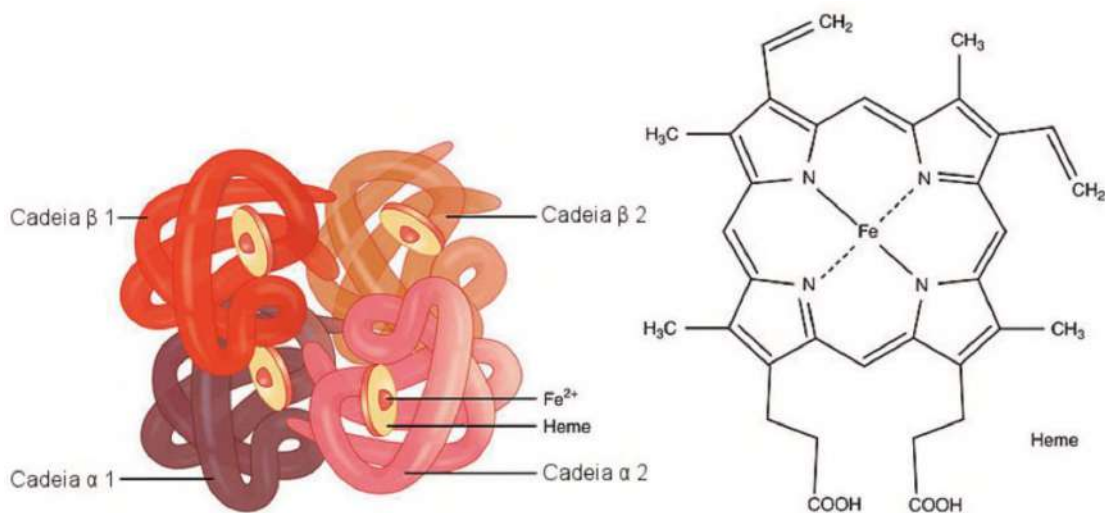


Imagen 11. Ilustraciones de una molécula de grupo hemo a la derecha y una molécula de hemoglobina a la izquierda. Fuente: InfoEscola, OpenStax College.

de globina, esa ubicación evita que se produzca la oxidación del hierro, además está estabilizado por interacciones hidrofóbicas en el interior de la hemoglobina, encontrándose el átomo de hierro en el centro del anillo de porfirina. Está formado por protoporfirina IX y Fe²⁺.

Cada cadena de hemoglobina tiene un grupo hemo, que a su vez contiene un átomo de hierro, al estar formada la molécula de hemoglobina completa por cuatro cadenas globina unidas de forma no covalente, contendrá cuatro átomos de hierro y cada uno de los cuales se unirá a una molécula de oxígeno (O₂), por tanto, será capaz de transportar ocho átomos de oxígeno.

La síntesis del grupo hemo ocurre en la mitocondria y en el citosol en la médula ósea principalmente (85%) y su regulación viene dada por la vida media del hematíe (120 días),

el resto se realiza a nivel hepático. Dicha síntesis se inicia en los proeritroblastos y continua en el resto de células de la serie roja hasta terminar en el reticulocito, última célula donde tiene lugar dicho proceso, ya que una vez madure a hematíe, dejará de sintetizarse más hemoglobina, por la pérdida de organelas como se explicaba anteriormente en el apartado de eritropoyesis. Podemos ver en la siguiente imagen (Imagen 12) cómo se sintetiza el grupo hemo y las enzimas que participan en el proceso (9).

Podemos encontrar diferentes defectos genéticos en la biosíntesis del hemo en los eritroblastos o en los hepatocitos. Todos involucran la acumulación de porfirinas o sus precursores.

- Porfirias que afectan a la médula ósea (carácter autosómico recesivo):

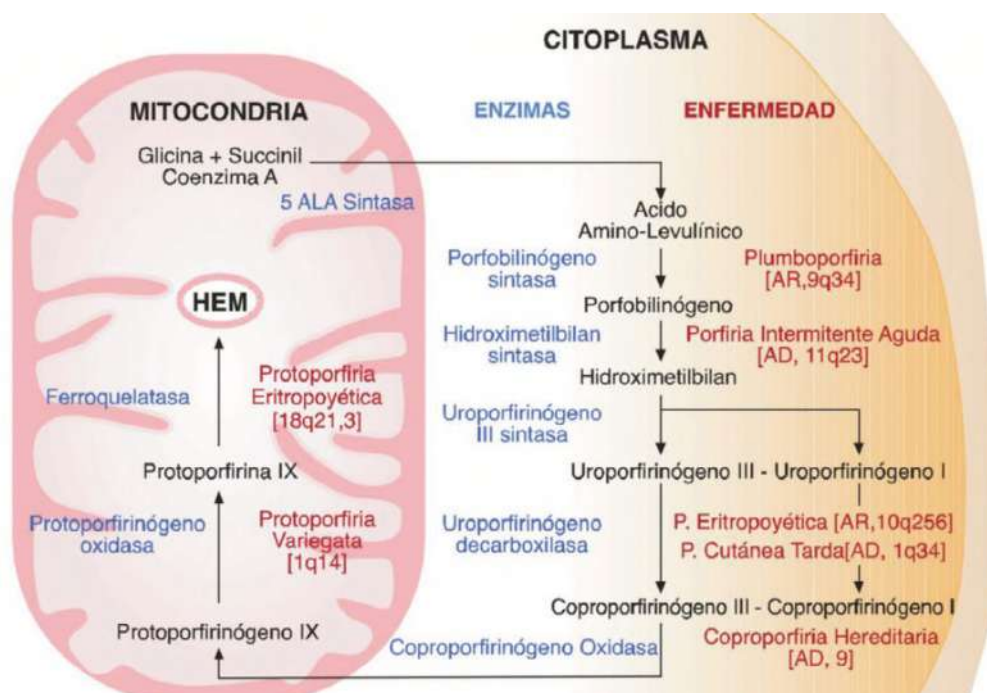


Imagen 12. Síntesis del grupo hemo y enzimas que intervienen en el proceso. Fuente: Biomédica, revista del Instituto Nacional de Salud 29(3): 339. Hemotórax espontáneo: Una forma inusual de presentación de la porfiria intermitente aguda. J. Buitrago-Jaramillo.

- a. *Porfiria eritropoyética congénita o Enfermedad de Gunter*: Se debe a la deficiencia de la urobilinógeno III sintasa. Conlleva la acumulación de uroporfirinógeno I y su producto, coproporfirinógeno I.
- b. *Protoporfiria eritropoyética*: Se produce por la deficiencia de ferroquelatasa.
- Porfirias hepáticas (todas de carácter autosómico dominante, excepto la porfiria de Doss, la cual es recesiva):
 - a. *Porfiria intermitente aguda o porfiria sueca*: Se debe a la deficiencia de porfobilinógeno desaminasa/uroporfobilinógeno I sintasa.
 - b. *Porfiria de Doss o plumboporfiria*: Se debe a la deficiencia de ALA deshidratasa.
 - c. *Porfiria cutánea tardía*: Se debe a la deficiencia de uroporfobilinógeno descarboxilasa.
 - d. *Coproporfiria hereditaria*: Debida a la deficiencia de coproporfirinógeno oxidasa.
 - e. *Porfiria variegata*: Se debe a la deficiencia de protoporfirinógeno oxidasa.

Anemias macrocíticas

Anemias megaloblásticas

Las anemias megaloblásticas son un conjunto de anemias en las que se produce un déficit de compuestos que participan en la formación del *ácido desoxirribonucleico* (ADN), tales sustancias generan un ADN defectuoso que afecta al proceso eritropoyético a nivel de síntesis de hemoglobina produciendo su descenso en la concentración final del hematíe y dando lugar a un aumento del volumen de los mismos produciendo megaloblastos. Estos hematíes, presentan una morfología anómala o atípica, de mayor tamaño y su membrana eritrocitaria se muestra débil o frágil, favoreciendo la su lisis.

La anemia se genera por procesos donde se desarrolla carencia de vitamina B₁₂ y/o de ácido fólico. Sin embargo, exis-

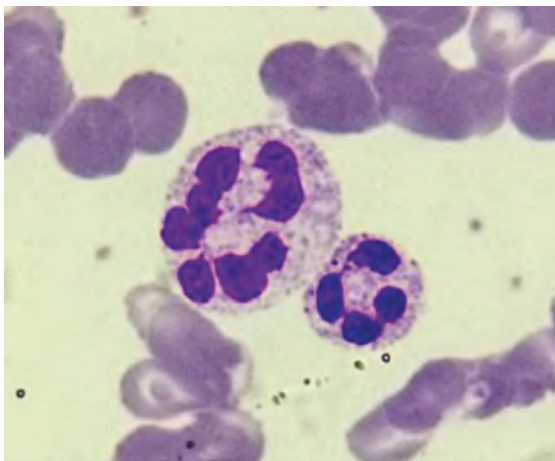


Imagen 13. Ejemplo de neutrófilo hipersegmentado a la izquierda y neutrófilo con una segmentación normal a la derecha. Fuente: Universidad Federal de Goiás (UFG), Atlas de hematología: Neutrófilos hipersegmentados. O. Hirata.

te un grupo de anemias megaloblásticas que no son debidas a un estado carencial, sino que están producidas por la toma de fármacos antineoplásicos, alteraciones genéticas que provocan errores en el metabolismo de purinas y pirimidinas (componentes del ADN) o por déficit de transcobalamina II.

El diagnóstico de la anemia megaloblástica se debe sospechar ante datos de VCM elevados, con aparición de hematíes de elevado tamaño (macrocitosis). Es común detectar una leve coloración amarillenta en la piel, debida a la leve ictericia. En cuanto al frotis de sangre periférica, podemos observar neutrófilos hipersegmentados o también llamados pleocariocitos (presentan cinco o más lóbulos).

Déficit de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ actúa en dos funciones enzimáticas:

- Como cofactor de la metil-malonil-CoA mutasa en la reacción de isomerización del metil-malonil-CoA.
- Como cofactor de la metionina sintetasa para metilar la homocisteína y dar lugar a metionina.

En estados carenciales de vitamina B₁₂ se produce acúmulo de metil-malonil-CoA que es transformado a ácido metilmalónico y no a succinil-CoA.

Por otra parte, la vitamina B₁₂ participa en el metabolismo de los tetrahidrolatos (THF), actúa como cofactor en la transformación de 5,10-metil-THF en 5-metil-THF (forma circulante de THF). Su déficit da lugar a una síntesis defectuosa del ADN, al verse afectada la formación de timidilato (1).

En estados carenciales crónicos de vitamina B₁₂ no se produce la conversión de homocisteína en metionina, aumentando los niveles séricos de la primera y descendiendo la concentración de 5-adenosil-metionina, importante en la conservación de mielina, que da lugar a alteraciones neurológicas a largo plazo.

La vitamina B₁₂ es aportada únicamente por la carne roja, el contenido corporal se encuentra alrededor de 2-3 mg y se estima que las necesidades diarias son de 1-2 µg.

La vitamina B₁₂ se absorbe a nivel del estómago, en concreto por las células parietales del fundus y cardias, gracias a una sustancia glicoproteica, el *factor intrínseco* o de Castle (FI). El estómago produce una serie de sustancias (ácido, pepsina, etc) que facilitan la liberación de la vitamina B₁₂ de los alimentos.

Una vez se libera, se une a la haptocorrina para viajar hasta el duodeno, en el cual se liberará de la unión a la haptocorrina para unirse a otro compuesto, el factor intrínseco. Este enlace es roto por el pH alcalino y las proteasas pancreáticas, características del intestino delgado. Este complejo será transportado hasta zonas finales del intestino delgado donde se encuentran receptores específicos para la vitamina B₁₂, formados por cubilina. Tras su unión, ésta es internalizada al interior del enterocito y liberada al torrente sanguíneo. La vitamina B₁₂ no puede viajar en sangre de forma libre sino que necesita ligarse a la transcobalamina.

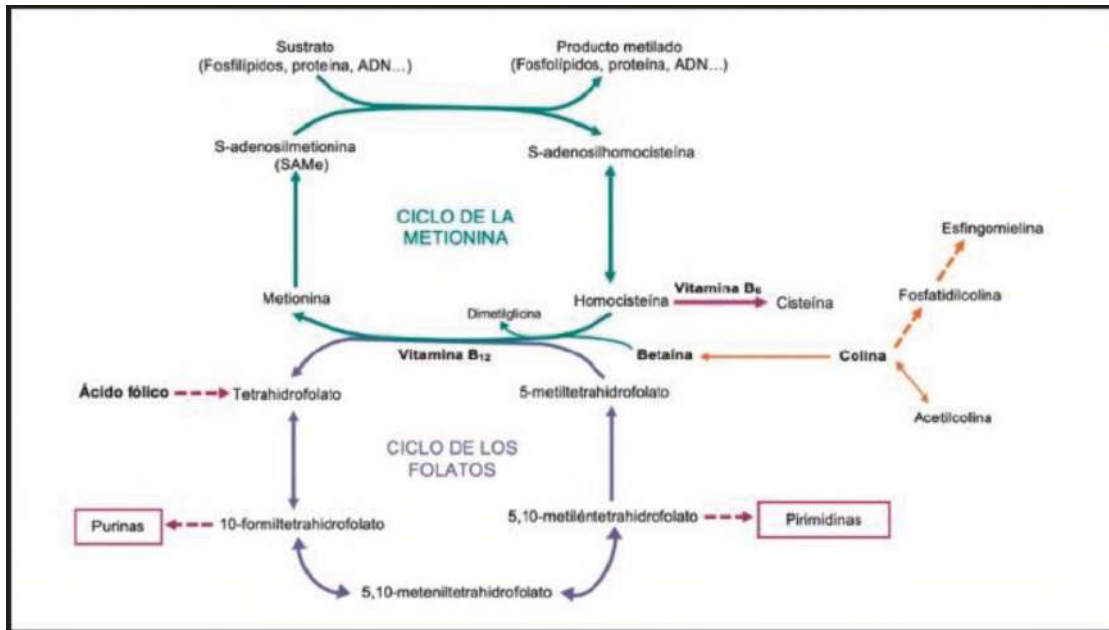


Imagen 14. El 5,10-metilén-tetrahidrofolato es necesario para la síntesis de ácidos nucleicos y se requiere de 5-metil-tetrahidrofolato para formar metionina a partir de homocisteína. La metionina, en la forma de S-adenosilmetionina, es necesaria en muchas reacciones biológicas de metilación, incluyendo la metilación del ADN. La metilén-tetrahidrofolato-reductasa es una enzima dependiente de flavina, que cataliza la reducción del 5,10-metilén-tetrahidrofolato en 5-metil-tetrahidrofolato. Fuente: Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaina, folatos, vitamina B₆ y vitamina B₁₂) en mujeres embarazadas en España. Grupo USP-CEU. Alcorcón, Madrid, 2022.

Este nuevo complejo llegará hasta el hígado (almacén), a médula ósea (eritropoyesis) y otros tejidos.

Situaciones de veganismo extremo o defectos genéticos originan estados deficitarios de vitamina B₁₂. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes podemos hablar de procesos de malabsorción. Aquí encontramos el origen más frecuente de éste déficit: Anemia perniciosa.

Algunos pacientes pueden presentar parasitosis por *Diphyllobothrium latum* conllevando el déficit de dicha vitamina, así como, patologías relacionadas con gastritis, aclorhidria, tratamiento con fármacos inhibidores de la bomba de protones o gastrectomías extensas pueden conducir al estado carencial, sobre todo a largo plazo.

➤ *Anemia perniciosa*

Como se describe anteriormente, se presenta como la causa más común de déficit de vitamina B₁₂ en los adultos. También es conocida como anemia de Addison-Biermer. Esta alteración consiste en el desarrollo de déficit de FI necesario como se explica anteriormente en la absorción a nivel gástrica de la vitamina B₁₂. Está provocado por causa autoinmune, se generan anticuerpos dirigidos contra la ATPasa-hidrógeno-potasio gástrica. Una consecuencia es la gastritis y la aclorhidria típica en estos pacientes (1).

Los pacientes desarrollan ciertos signos y síntomas tales como, glositis (Imagen 15), úlceras orales, molestias abdominales debido a problemas en la absorción de alimentos y síntomas neurológicos, por el papel que desempeña la vitamina B₁₂ en la conservación de la mielina.

Entre los datos de laboratorio encontraremos un VCM mayor a 100 fL. En el frotis de sangre periférica parecen eritro-



Imagen 15. Paciente con glositis. Fuente: Blog del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM). Lengua geográfica: Síntomas, causas y tratamiento.

citos con un tamaño mayor (macrocitosis) y morfología en forma de ovalocitos. Por otro lado, la bioquímica revelará concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa y bilirrubina indirecta con descenso de haptoglobina, todo ello provocado por la hemólisis intramedular. La concentración de vitamina B₁₂ estará por debajo del intervalo de normalidad.

Las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína se encontrarán elevadas, como consecuencia del déficit de la vitamina B₁₂. Tras instaurar el tratamiento, sus niveles descienden, siendo útiles como biomarcadores en el seguimiento de estos pacientes.

Otra prueba complementaria que se puede realizar es el Test de Schilling, consiste en administrar una concentración conocida de vitamina B₁₂ marcada con un isótopo. La dosis es suficientemente elevada como para saturar a la transcobalamina, de forma que el exceso de vitamina B₁₂ marcada que no quede ligada a dicho transportador, se excreta libremente a través de la orina. Si la vitamina B₁₂ marcada libre no es medida en orina indicará que ha existido un trastorno en la absorción.

Tras ello, se inicia la segunda etapa del test, en la que se administra vitamina B₁₂ junto con FI. Si posteriormente, es medida vitamina B₁₂ marcada en orina significará que la unión con el FI ha facilitado la absorción de la misma y que el defecto en su absorción es consecuencia de un déficit de FI gástrico. Si bien, la medida de vitamina B₁₂ continúa disminuida, el problema reside a nivel del íleon.

Por tanto, el objetivo de este test es demostrar la ausencia de absorción de vitamina B₁₂ libre y cómo se corrige cuando se incorpora de forma exógena FI gástrico. Aunque es útil, está actualmente en desuso.

Déficit de ácido fólico

El ácido fólico se obtiene de la dieta a través de alimentos de origen vegetal principalmente, es absorbido por el intestino delgado, favoreciendo dicho proceso la vitamina C, mientras que el alcohol actúa inhibiéndolo. Una vez en el interior del enterocito, es transformado a ácido metil-THF, el cual es transportado en sangre gracias al enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). La forma reducida de los folatos es la que actúa como coenzima de reacciones metabólicas:

- Catabolismo de la histidina, que es transformada a ácido glutámico.
- Metilación de homocisteína, la cual es transformada a metionina. Esta reacción está catalizada por la metionina sintetasa, la cual depende de vitamina B₁₂.
- Síntesis de desoxitimidilato. A partir de desoxiuridilato se sintetiza dicho compuesto, durante el proceso el 5-10-metil-THF se desmetila y además reduce al dihidrofolato, con la participación de la enzima dihidrofolato reductasa se reconvierte en THF (1).

El aporte necesario que un adulto sano necesita al día es aproximadamente 100 µg. Cuando descendiendo la concentración de folato, consecuentemente disminuye el THF, que provocará a su vez un déficit de desoxitimidilato y la alteración de la síntesis en el ADN.

Como normal general, la anemia por déficit de folato no produce manifestaciones clínicas ni sintomatología asociada al sistema nervioso central, a excepción del embarazo, que puede provocar defectos en el tubo neuronal del feto, aunque hoy en día, ha disminuido el diagnóstico en esta parte de la población, gracias a la profilaxis con complejos vitamínicos.

Los datos de laboratorio en las anemias megaloblásticas cursan con las características comentadas anteriormente de megaloblastia, además de concentraciones bajas de ácido fólico. Esta alteración suele estar provocada por un estado

de malnutrición y/o alcoholismo o por consumo de fármacos que bloqueen algún paso de la ruta metabólica del ácido fólico (como por ejemplo, ciertos antibióticos y citostáticos).

Anemias normocíticas

Anemias hemolíticas

La vida media del hematíe se encuentra en torno a 120 días, destruyéndose al final del ciclo de su vida por el sistema mononuclear fagocítico, por ello, la característica común de este grupo de anemias será el acortamiento de la vida media por lisis de los hematíes.

Durante el proceso de hemólisis, automáticamente se activa el proceso de síntesis de la línea roja a nivel medular. En este aumento, participan como estímulos, la eritropoyetina y otros factores, que llevan al aumento de la eritropoyesis y a la salida masiva de hematíes tempranos a sangre periférica (reticulocitos). Por tanto, una característica fundamental de este grupo de anemias es la reticulocitosis elevada. Además como se produce una lisis importante de hematíes, gran parte de los pacientes que presentan hemólisis, desarrollan ictericia, por la elevación de la concentración de hemoglobina, que presenta como consecuencia elevaciones de bilirrubina (metabolito que se genera en el proceso de metabolización de la hemoglobina) (10).

En ocasiones, puede producirse una crisis hemolítica, que consiste en un brusco aumento de la lisis de hematíes, con estados previos de hemólisis compensada. En las hemólisis compensadas, no existe anemia, ya que la hemólisis es muy leve, dándole tiempo a la médula ósea a reponer esas pérdidas.

El hematíe es la célula más numerosa de la sangre; es una célula desprovista de núcleo y de otras organelas. Tiene forma de disco bicóncavo, lo cual le otorga una gran deformabilidad y elasticidad necesaria para atravesar la microvasculatura. El hematíe está formado por:

- **Membrana:** Es una bicapa lipídica constituida por fosfolípidos, entre los cuales se ensamblan lípidos y proteínas integrinas.
- **Hemoglobina:** Está formada a su vez por un grupo hemo (compuesto por protoporfirina IX y hierro) y cuatro cadenas de globina (subunidades proteicas) iguales dos a dos.
- **Compuestos no hemoglobínicos:** El resto de componentes que permiten al hematíe realizar sus funciones metabólicas para obtener la energía que necesita para su supervivencia (agua, sustratos, sales, cofactores y enzimas).

Fisiopatología de la hemólisis

Los procesos que explican la hemólisis o destrucción del hematíe desde un punto de vista fisiopatológico son:

- **Hemólisis intravascular:** Implica la liberación de hemoglobina en los vasos de la circulación, de ahí, a que se denomine intravascular. La hemoglobina libre se une a

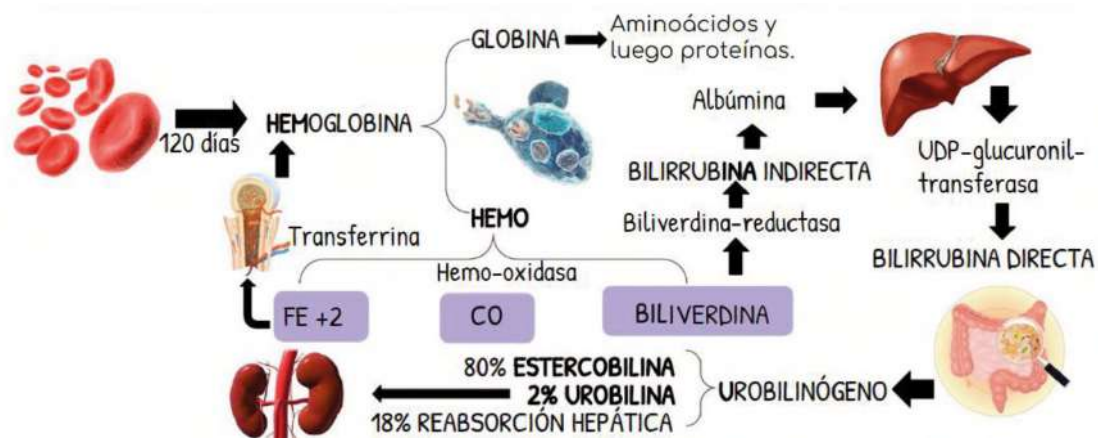


Imagen 16. Esquema del proceso de metabolización de la hemoglobina. Fuente: Fundación Universitaria de Área Andina. M. Royero Silva.

la haptoglobina, formando un ligando que es transportado al hígado para su catabolismo. El grupo hemo de la hemoglobina es liberado en el parénquima hepático transformándose en hierro y biliverdina, que da lugar a bilirrubina indirecta, que tras conjugación con ácido glucurónico se transformará en bilirrubina directa, la cual será liberada al intestino a través de la vesícula biliar con la bilis, eliminándose en las heces en forma de estercobilina. En casos de excesiva hemólisis, se ve superada la capacidad de unión de la haptoglobina a la hemoglobina, descendiendo su concentración al ser utilizada para formar dicho complejo. El exceso de hemoglobina libre termina eliminándose por el riñón, donde se descompone en hierro, el cual es acumulado en forma de hemosiderina, pudiendo ocasionar daño renal. En los casos donde se supera la capacidad de catabolización de la hemoglobina por las células renales, la hemoglobina se elimina a través de la orina, originando una coloración oscura a la misma, síntoma característico que puede observarse en estos pacientes.

- **Hemólisis extravascular:** Los macrófagos tienen la capacidad de detectar hematíes dañados, atípicos, que están recubiertos de inmunoglobulinas o de componentes del complemento. Al fagocitarlos, se produce su degradación en el fagolisosoma, donde se descompone en biliverdina y hierro, que serán transformados en bilirrubina produciéndose su eliminación como se ha explicado anteriormente. Por tanto, dicho proceso hemolítico es llevado a cabo por el sistema mononuclear fagocítico, el cual se produce en órganos como el hígado, bazo y médula ósea, por ello, en casos crónicos, el bazo, al ser el principal órgano destructor de hematíes, frecuentemente aumenta su volumen produciendo en pacientes esplenomegalia.

Manifestaciones clínicas y síntomas

La sintomatología y los signos clínicos depende de la intensidad de la hemólisis, que conllevará a que se produzca o no anemia, de la forma en la que se presente (aguda o crónica) y de su origen fisiopatológico (intracorpúscular o extracorpúscular).

Encontraremos síntomas inespecíficos como palpitaciones o malestar general y otros más específicos como ictericia u ori-

nas de coloración oscura. Estos casos, suelen estar provocados por procesos autoinmunitarios, por intoxicaciones por fármacos o déficits enzimáticos.

En procesos crónicos se presentarán síntomas como palidez cutánea, esplenomegalia o ictericia conjuntival. Esta clínica suele enfocarse más en hemólisis extravasculares.

Diagnóstico

En el diagnóstico de las anemias hemolíticas encontraremos aumento del enzima lactato deshidrogenasa, elevación de la bilirrubina indirecta, disminución de la haptoglobina y de la hemopexina. Por otro lado, los datos hematimétricos revelarán datos típicos de anemia relacionados con la serie roja (10).

- **Reticulocitos:** Es el dato más importante en el diagnóstico de la anemia hemolítica, en ellas existirá reticulocitosis (anemia regenerativa), la cual aparece fundamentalmente en dos situaciones; hemorragia y hemólisis.
- **Hemograma:** La mayoría de los casos aparece como una anemia normocítica y a veces como anemia macrocítica, en estos casos el número de reticulocitos es elevado y su tamaño con respecto al de los hematíes es superior, debido a que son precursores más tempranos. En hemólisis muy intensas se pueden observar eritroblastos (precursores eritropoyéticos anteriores al estado de reticulocito) en sangre periférica que podremos observar posteriormente en el frotis de sangre periférica. Excepciones como la esferocitosis hereditaria aparecerá aumentado el CHCM y el VCM será bajo en talasemias.
- **Test de Coombs directo:** Es una técnica que consiste en enfrentar los hematíes del paciente con gammaglobulina humana poliespecífica o monoespecífica. Ésta estará dirigida contra anticuerpos o complemento en la superficie del glóbulo rojo, detectando la molécula que está causando el daño en la membrana del hematíe. A partir de aquí, es importante dirigir el diagnóstico en dos sentidos:
 - a. **Anemia hemolítica microangiopática:** Datos normocíticos regenerativos acompañados de trombopenia moderada-severa, descenso de haptoglobina y au-

Tabla 10. Clasificación de las anemias hemolíticas. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 10. Clasificación de las anemias hemolíticas	
Hereditarias o intracorpúsculares	Adquiridas o extracorpúsculares
Hemoglobinopatías	De origen inmunitario
Membranopatías	De origen no inmunitario
Enzimopatías	

mento de LDH, bilirrubina indirecta y ácido úrico. En el frotis de sangre periférica se observan esquistocitos como diagnóstico confirmatorio definitivo.

b. *Anemia hemolítica inducida autoinmune*: Se produce descenso de la serie roja, sin que se acompañe del descenso del resto de series, además se observan los típicos datos bioquímicos de anemia hemolítica descritos junto con el test de Coombs directo positivo.

• *Bioquímica sérica*:

a. *Lactato deshidrogenasa*: La LDH es una enzima que cataliza el paso de lactato a piruvato. Es un compuesto muy ubicuo, encontrándose en diversos tejidos, así como en los hematíes. Puede estar aumentada en otras patologías como el infarto de miocardio, hepatitis, esfuerzos musculares importantes, etc.

b. *Bilirrubina total e indirecta*: Es un buen biomarcador de hemólisis, sobre todo de origen intravascular. El 85% de la bilirrubina circulante procede del catabolismo de la hemoglobina del hematí destruido.

c. *Haptoglobina y hemopexina*: Ambas son sustancias de origen hepático que se unen a la hemoglobina y al grupo hemo, respectivamente. En procesos de hemólisis, disminuye su concentración al producirse una saturación de dichos compuestos. Esta disminución se refleja tanto en anemias intra como extravasculares.

d. *Estudios específicos para la detección de hemoglobinopatías y enzimopatías*: Estas técnicas se realizan en laboratorios especializados que presentan electroforesis de hemoglobina para detectar talasemias y otras hemoglobinopatías o test como el de resistencia globular osmótica incubada para la esferocitosis hereditaria, además de determinación de enzimas específicas que son deficitarias en el metabolismo del hematíe.

Clasificación

Se clasifican según el mecanismo por el que se produzca la destrucción de los hematíes.

Anemias hemolíticas hereditarias o intracorpúsculares

Son anemias causadas por defectos genéticos a nivel hemático, ya sea bien por alteraciones en la hemoglobina (hemoglobinopatías), en la membrana eritrocitaria (membranopatías) o en las enzimas del metabolismo del eritrocito (enzimopatías).

➤ *Alteraciones hereditarias de la hemoglobina*

Son las alteraciones monogénicas más frecuentes y pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- *Hemoglobinopatías estructurales*: Se produce una síntesis de una cadena de globina anómala (alteración cualitativa).
- *Talasemias*: Se produce una disminución de síntesis de una o varias cadenas de globina normales (alteración cuantitativa).

La hemoglobina se compone estructuralmente de: Dos pares de cadenas polipeptídicas de globina idénticas, cada una asociada a una porfirina que contiene hierro. Esta porfirina asociada al hierro forma el grupo hemo. A su vez, a cada grupo hemo se asocia un residuo de histidina.

El humano sintetiza seis cadenas de globina distintas: Alfa, beta, gamma, delta, épsilon y zeta. El gen de las cadenas alfa y zeta se encuentran ubicadas en el cromosoma 16, mientras que el resto se ubica en el cromosoma 11.

Tabla 11. Tipos de hemoglobinas. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 11. Tipos de hemoglobinas	
Hemoglobina A	$2\alpha + 2\beta$, hemoglobina principal en el adulto
Hemoglobina A2	$2\alpha + 2\delta$, hemoglobina minoritaria en el adulto (2,5%)
Hemoglobina F	$2\alpha + 2\gamma$, hemoglobina fetal (presenta mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina del adulto)
Hemoglobina Gower I	$2z + 2\varepsilon$, hemoglobina embrionaria
Hemoglobina Gower II	$2\alpha + 2z$, hemoglobina embrionaria más abundante
Hemoglobina Portlan	$2z + 2\gamma$, hemoglobina embrionaria

➔ Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinopatías cualitativas se producen por mutaciones genéticas que conllevan la síntesis de hemoglobinas estructuralmente distintas a la hemoglobina del adulto. Estas hemoglobinas anómalas presentan distintas propiedades fisicoquímicas: Alteraciones en su solubilidad, estabilidad, afinidad por el oxígeno, acumulación de metahemoglobina, etc.

Existen más de 800 variantes descritas, aunque mayoritariamente no cursan con síntomas, sí es cierto que las manifestaciones clínicas suelen aparecer en pacientes con afectación en el gen de la cadena β . Dentro de este grupo, las hemoglobinopatías más prevalentes son la Hb S, Hb C, Hb E y Hb D, siendo la más relevante por su gravedad la forma homocigota de Hb S (drepanocitosis).

a. Hemoglobinopatía S

La hemoglobinopatía S o trastorno falciforme es una variante estructural cuya herencia sigue un patrón mendeliano autosómico codominante. Los pacientes presentan una mutación del gen de la Hb S en el cromosoma 11, donde al menos una cadena de globina β estará alterada y la otra será normal (portador heterocigoto). Estos pacientes presentan la condición más benigna de la enfermedad, denominada rasgo falciforme. Los pacientes heterocigotos tienen niveles elevados de Hb S (presentan hematíes con hasta un 30-50% de Hb S) aunque no tengan repercusión clínica habitual (11).

En su forma homocigota o doble heterocigota, se presenta como una anemia falciforme o drepanocítica, la cual tiene elevada prevalencia a nivel global. Es muy frecuente en sujetos de África (donde parece que portadores heterocigotos tienen cierta protección frente a la malaria, confiriéndole una ventaja evolutiva). En estos casos el porcentaje de Hb S es del 85%.

La base genética consiste una sustitución de una base, la tiamina por la adenina, en el gen de la globina β . Esto tiene como resultado en la proteína final, un cambio de aminoácido, el glutámico por la valina, formándose la Hb S, que al desoxigenarse se dispone una estructura más rígida y alargada adoptando el hematíe una forma de media luna o forma de hoz (drepanocito) (Imagen 17).



Imagen 17. Drepanocito o hematíe falciforme, con su típica forma alargada o semilunar (señalado con flecha). Fuente: *Alteraciones hematológicas de los eritrocitos*. A. Merino. SEQC 2014-2015.

Esta rigidez de los hematíes aumenta la viscosidad de la sangre, con una capacidad de adhesión anómala a otras células de la sangre como glóbulos blancos promoviendo la llegada de sustancias proinflamatorias que dañan el vaso y lo obstruyen. Debido a la vasooclusión, se agregan los hematíes y se lisan, además producen valvulopatía al contribuir al fenómeno inflamatorio y al estrés oxidativo.

Las formas heterocigotas (portador sano o "rasgo falciforme") cursan de forma asintomática y no presentan alteraciones en el hemograma. Las formas homocigotas presentan crisis vasooclusivas y hemolíticas. La hematimetría se presenta con anemia normocítica y normocrómica regenerativa, en el frotis de sangre periférica se observan drepanocitos, dato imprescindible para su diagnóstico. La LDH se encuentra elevada por la hemólisis.

La mutación en la Hb S que modifica la carga superficial de la misma permite su detección por electroforesis y cromatografía de alta resolución.

b. Hemoglobinopatía C

La hemoglobina C es la segunda hemoglobinopatía más frecuente después de la Hb S. Consiste en una sustitución del aminoácido glutámico por lisina en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina. En el frotis de sangre periférica es típica la presencia de hematíes en forma de bastón o también llamados dianocitos. Para el diagnóstico se requiere técnicas de electroforesis.

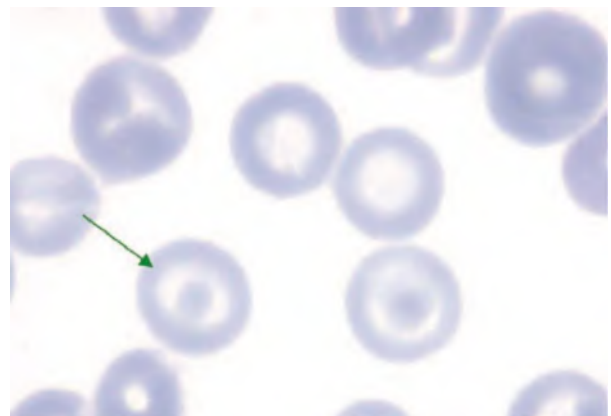


Imagen 18. Dianocitos. En el centro se observa una zona de palidez y una pequeña área de mayor concentración de hemoglobina (señalado con flecha). Fuente: *Alteraciones hematológicas de los eritrocitos*. A. Merino. SEQC 2014-2015.

➔ Talasemias

Grupo de trastornos que consisten en un defecto congénito en la síntesis de las cadenas de globina, dando lugar a cambios estructurales en la formación de la hemoglobina. En ellas se produce una disminución o la ausencia total de la síntesis de una o varias cadenas debido a defectos en los genes que la sintetizan. En función de la cadena afectada distinguimos las α -talasemias o las β -talasemias.

Tanto una como otra pueden manifestarse como talasemia mayor (la herencia del gen defectuoso es de ambos

progenitores) o como talasemia menor (el gen se hereda de un solo progenitor, de forma que estos pacientes sólo actúan como portadores y no suelen manifestar síntomas).

- *α-talasemia*: Se encuentra alterada la síntesis de las cadenas alfa de la globina. El defecto aparece en 4 genes ubicados en el cromosoma 16. Según el número de genes afectados encontramos:

a. *1 gen afectado: α-talasemia silente*. No se manifiestan síntomas, el paciente actúa como portador. Genotipo (-α / αα)

b. *2 genes afectados: Rasgo α-talasémico o α-talasemia menor*. La clínica se presenta como una anemia microcítica e hipocrómica. Genotipo (-α / -α) (-- / αα).

c. *3 genes afectados: Talasemia intermedia*. Enfermedad por hemoglobina H (formada por cuatro cadenas β). Se produce anemia hemolítica acompañada de esplenomegalia y cuerpos de Heinz. Dicha hemoglobina presenta una estructura muy inestable provocando la precipitación en el interior del hematíe. Genotipo (-α / --).

d. *4 genes afectados: Talasemia mayor*. Enfermedad por hemoglobina de Barts (formada por cuatro cadenas γ). Se produce hydrops fetalis o anasarca, se desarrolla edemas generalizados en el organismo del feto provocando su muerte. Genotipo (-- / --).

- *β-talasemia*: Se produce un defecto en los genes que sintetizan las cadenas beta de la globina. Los genes están localizados en el cromosoma 11. Encontramos, según el número afectado dos patologías:

a. *β-talasemia menor o rasgo β-talasémico*: Datos de laboratorio muestran anemias microcíticas e hipocrómicas, con aumento del recuento eritrocitario y elevaciones de hemoglobina A2. A diferencia del segundo tipo, la hemoglobina F será normal o puede elevarse discretamente.

b. *β-talasemia mayor*: También conocida como anemia de Cooley, es una anemia hemolítica grave, donde se pro-

duce tanto aumento de la hemoglobina A2 como de la hemoglobina F.

Por otro lado, podemos encontrar las denominadas hemoglobinopatías talasémicas, donde se producen mutaciones tanto en la estructura de la molécula como en el proceso de síntesis. De nuevo cursan con microcitosis e hipocromía. Entre ellas encontramos la hemoglobina Lepore (hemoglobinopatía en la que se produce un entrecruzamiento entre un gen-δ-globina y un gen-β-globina, formándose un gen híbrido δ-β-globina. Clínicamente es similar a la β-talasemia menor, sin elevación de las hemoglobinas A2 y F) y la hemoglobina E (se produce una sustitución de ácido glutámico en la posición 26 por lisina en la cadena β, que provoca un déficit en la síntesis de cadenas de β-globina. Su manifestación clínica es similar a la β-talasemia menor).

➤ Alteraciones hereditarias de la membrana eritrocitaria

La membrana del hematíe está formada por una doble capa lipídica atravesada por proteínas transmembrana. En la parte interna (parte que da al citoplasma) se concentran una serie de proteínas con actividad estructural denominadas proteínas del esqueleto. Estas proteínas se encargan de dar flexibilidad y capacidad de deformación al eritrocito para que pueda pasar a través de vasos pequeños y estrechos.

En este grupo de alteraciones se produce una alteración de la deformabilidad de la membrana del hematíe, perdiendo esa capacidad de atravesar capilares sin romperse. El resultado es un acortamiento de la vida del hematíe.

➔ Esferocitosis hereditaria

También conocida como enfermedad de Minkowski-Chauffard, es la membranopatía más prevalente y por tanto de mayor impacto sociosanitario. Se producen alteraciones a nivel de las proteínas del esqueleto de la membrana del hematíe en las que por causa genética se generan mutaciones a nivel de los genes que las codifican. Se transmite

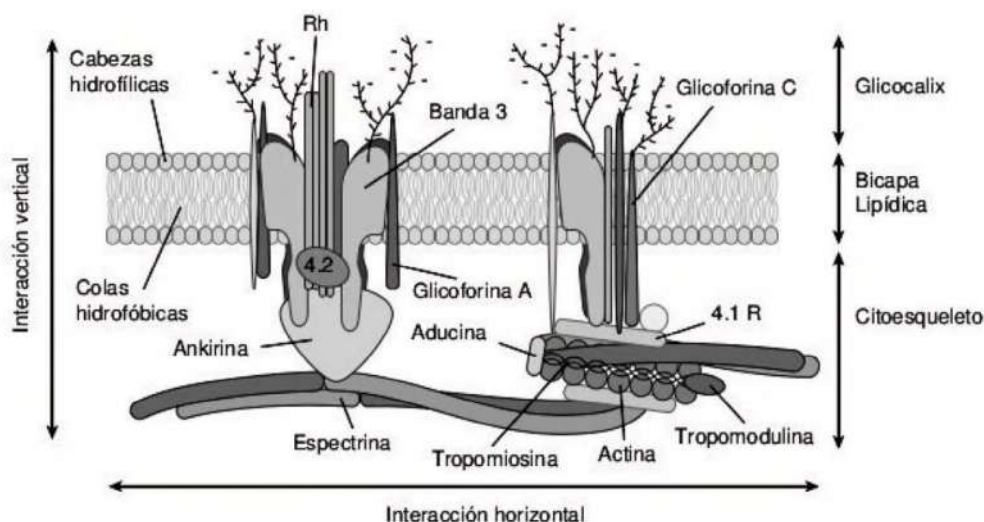


Imagen 19. Esquema de la estructura bidimensional de la membrana del hematíe. Fuente: *Efectos hemorreológicos de los glóbulos rojos y sus implicaciones en salud*. L.J. Feldman, J.A. Diez, R. Najle, A. G. González.

por herencia autosómica dominante, aunque hay casos minoritarios de transmisión recesiva. Se produce por mutaciones en los genes que codifican las proteínas del esqueleto de la membrana del hematíe. Las proteínas afectadas son: Beta-espectrina, la proteína banda 3, la anquirina y la proteína 4.2.

En la membrana del eritrocito se produce una pérdida de superficie que conlleva un cambio de morfología, pasando de ser discoide a esferocítica. Los esferocitos son atrapados por los vasos sinusoides del bazo, vasos muy estrechos, provocando la hemólisis de los mismos.

La sintomatología consiste en una anemia hemolítica crónica con distintos grados de severidad. El cuadro que presente cada paciente se determina con los datos de laboratorio. La mayoría de los casos se presentan en formas leves y se diagnostican de manera casual. Estos pacientes presentan hemólisis compensada, ya que a la médula ósea le da tiempo a suplir la cantidad perdida de hematíes. A veces, pueden aparecer crisis por agotamiento de las reservas de folato en la médula.

Los datos de laboratorio indicaran ictericia, cálculos biliares, anemia, hiperbilirrubinemia y esplenomegalia. En frotis de sangre periférica se observaran esferocitos, con VCM normal-bajo y un CHCM elevado. Además, encontraremos reticulocitos elevados y test de Coombs directo negativo.

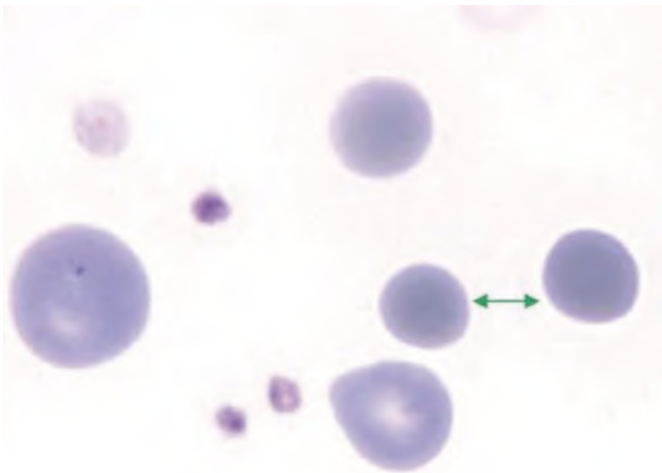


Imagen 20. Esferocitos. En el centro no se observa la característica zona pálida (señalado con flechas). Fuente: *Alteraciones hematológicas de los eritrocitos*. A. Merino. SEQC 2014-2015.

➔ *Eliptocitosis congénita*

Es un tipo de alteración de la membrana eritrocitaria que da lugar a hematíes con morfología ovalada o elíptica. Se transmite por herencia autosómica dominante, donde la membrana eritrocitaria se vuelve inestable, cambiando la morfología a elipsoide y dando lugar a la fragmentación de la membrana. Las proteínas afectadas en la membrana son las espectrinas y la proteína 4.1.

Existe una forma grave conocida como piropoiquilocitosis congénita, en la que los pacientes son homocigotos o dobles heterocigotos, dando lugar a casos muy severos e infrecuentes (1).

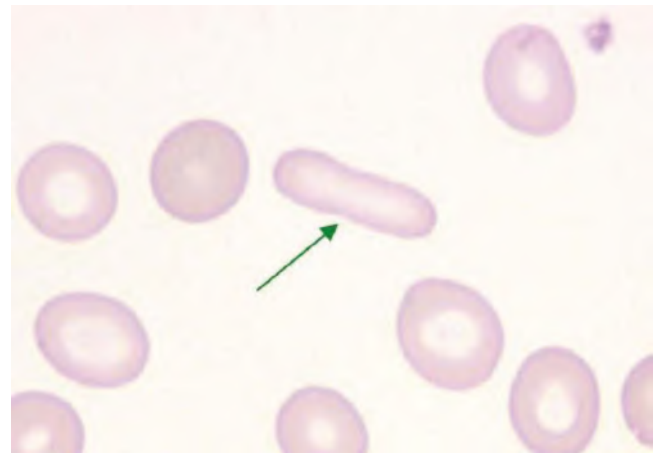


Imagen 21. Eliptocito (señalado con flecha). Fuente: *Alteraciones hematológicas de los eritrocitos*. A. Merino. SEQC 2014-2015.

➔ *Estomatocitosis congénita*

Se produce una alteración en la permeabilidad de la membrana del eritrocito a cationes como el K^+ y el Na^+ . Se transmite por herencia autosómica dominante, siendo muy infrecuente. Los hematíes adquieren una morfología de estomatocito, que presenta una zona pálida central en forma de boca. Los estomatocitos se encuentran hiperhidratados, aumentando su volumen y disminuyendo el CHCM.

Otra forma que pueden adaptar los hematíes en este trastorno es la xerocitosis, en la que se produce una deshidratación celular, que conlleva un aumento del CHCM.

➤ *Alteraciones hereditarias de enzimas eritrocitarias*

Los hematíes, utilizan como única fuente de energía la glucosa, por lo que, al no poseer mitocondrias, no pueden realizar un metabolismo oxidativo para obtener trifosfato de adenosina (ATP), por tanto, usan dos vías metabólicas alternativas principalmente; la vía de Embden-Meyerhof (glucólisis anaeróbica) y la vía de las pentosas-fosfato. El hematíe obtiene ATP además de una serie de productos intermediarios necesarios para la vida del mismo. En estas vías están implicadas distintas enzimas, el déficit de dichas enzimas lleva a la destrucción del hematíe.

➔ *Deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa*

Es la eritroenzimopatía más frecuente, gracias a este déficit, personas que viven en zonas endémicas de malaria desarrollan cierta protección frente al protozoo. En España, un porcentaje aproximado de 1% de la población provoca "fabismo" o hemólisis por consumo de habas crudas.

Presenta una herencia ligada al sexo del cromosoma X. La glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) interviene en la ruta de las pentosas-fosfato proporcionando capacidad reductora, útil para reducir o evitar el estrés oxidativo celular. Si existe un déficit enzimático, los hematíes no tienen capacidad de reducir los compuestos oxidativos, lo que significa que no pueden neutralizarlos, provocando la precipitación de las moléculas de hemoglobina o los llamados cuerpos de Heinz. Estos compuestos precipitados

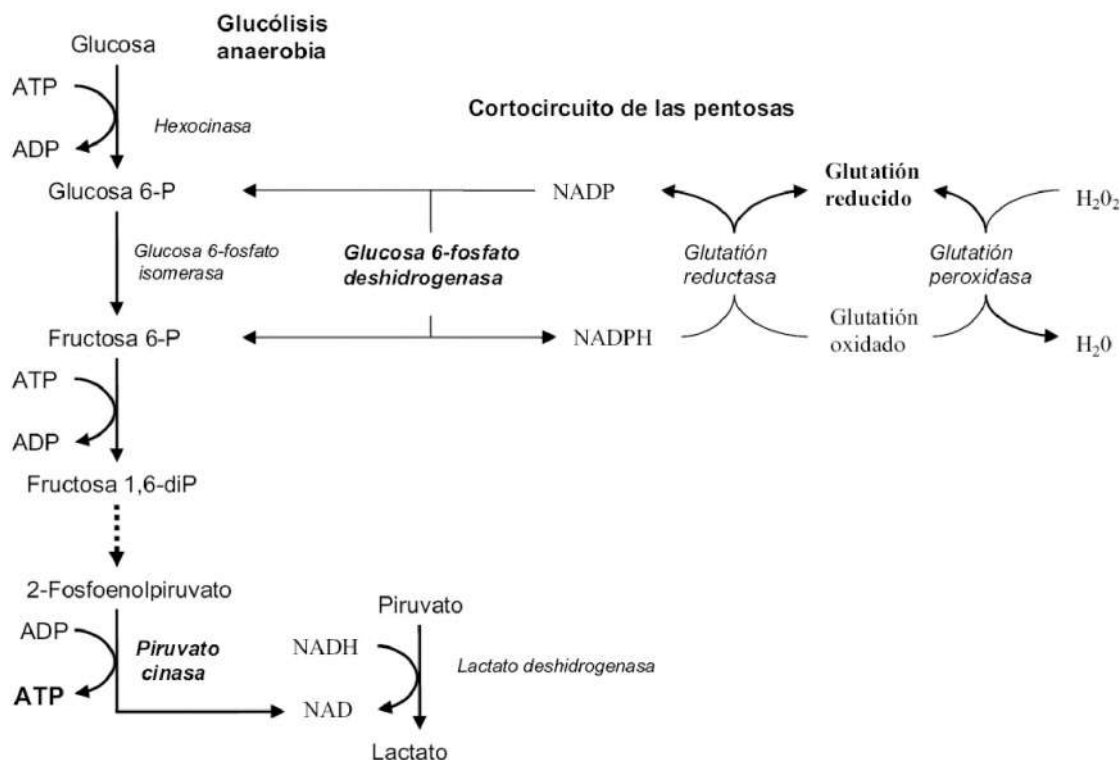


Imagen 22. Vías metabólicas del hematíe. Fuente: *Anemias hemolíticas en la infancia*. H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez.

dan lugar a hemólisis por un aumento en la rigidez del hematíe (4).

La aparición de clínica en los pacientes varones no es habitual, aunque puede manifestarse de dos formas: Produciendo una anemia hemolítica episódica intravascular inducida por agentes oxidantes o una anemia hemolítica crónica espontánea no esferocítica. La crisis hemolítica presentará síntomas como malestar general, dolores abdominales o lumbares y orinas oscuras. Puede estar provocada por infecciones, fármacos (antipalúdicos, sulfonamidas, sulfonas, clo-ranfenicol, ácido nalidíxico, nitrofurantoínas, etc) o consumo de habas. Las crisis suelen ser autolimitadas.

En otras situaciones, ciertas variantes de la deficiencia de G6PD, produce la forma crónica. Las características son si-

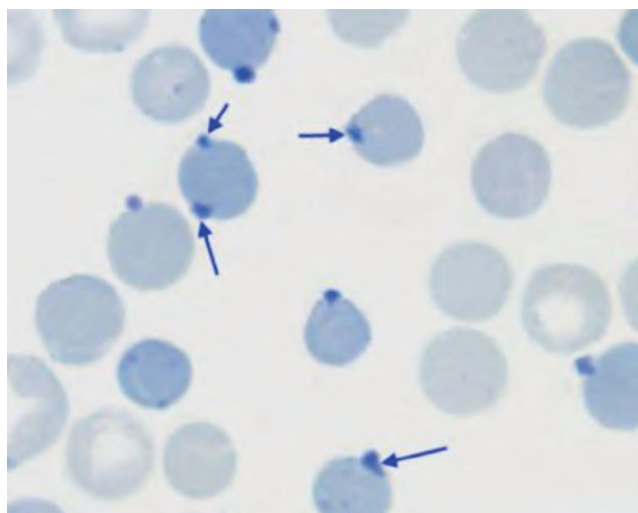


Imagen 23. Cuerpos de Heinz (señalados con flechas). Fuente: Grupo Español de Citología Hematológica.

milares a cualquier hemólisis crónica, con la posibilidad de que el paciente al exponerse a agentes oxidativos desarrollen la crisis.

En los neonatos, la primera vez, se puede desarrollar "kernicterus", que consiste en una alteración neurológica en el recién nacido por aumento de bilirrubina, éste adquiere una coloración amarillenta debido a la ictericia que puede terminar en encefalopatía neonatal, muy grave.

Algunas poblaciones tienen mayor incidencia de casos, además de una mayor exposición a agentes oxidativos, por lo que en estos casos es aconsejable realizar un cribado para una detección precoz de la enfermedad. Para establecer el diagnóstico es necesario determinar la disminución de la actividad enzimática de la G6PD, además de acompañarlo de los datos analíticos típicos de una anemia hemolítica. Esta determinación se debe establecer después de que pase la crisis hemolítica, cuando remite la reticulocitosis, para evitar falsos negativos.

➡ **Deficiencia de la piruvato-quinasa**

Es una enzimopatía menos frecuente que la descrita en el punto anterior, pero aun así se presenta como la segunda más prevalente. Presenta una transmisión autosómica recesiva por mutaciones en el gen PKLR. La piruvato-quinasa (PK) participa en la ruta de Embden-Meyerhof o glucólisis anaeróbica. El déficit de PK provoca una disminución en la obtención de ATP, por lo que los hematíes no tienen energía para realizar sus funciones metabólicas.

La clínica depende de si el paciente es homocigoto o doble heterocigoto, ya que las personas homocigotas pre-

sentan un síndrome hemolítico crónico sin necesidad de requerir transfusiones a lo largo de su vida, en cambio, la doble heterocigosis representa casos más graves de anemia que pueden diagnosticarse en la infancia. A veces, en el recién nacido aparece "hydrops fetalis", anemia e ictericia que requiere transfusiones el resto de su vida.

El diagnóstico definitivo se hace determinando la existencia de un déficit en la actividad de la PK. Puede estar indicada la esplenectomía para reducir la necesidad transfusional.

➔ *Deficiencia de la pirimidina-5-nucleotidasa*

Presenta una transmisión con herencia autosómica recesiva, se clasifica como una enfermedad rara, en la que tiene lugar una anemia hemolítica compensada, aunque pueden ocurrir crisis transitorias eritroblastopénicas.

La deficiencia de esta enzima provoca una alteración de la vía del metabolismo nucleotídico del hematíe. Se puede diagnosticar definitivamente determinando la actividad de dicha enzima, aunque durante la observación al microscopio óptico del frotis de sangre periférica podemos sospechar de la misma al ver hematíes con punteado basófilo grosero (1).

Anemias hemolíticas adquiridas o extracorpúsculares

Son anemias hemolíticas producidas por factores externos al hematíe. A pesar de ser un grupo muy heterogéneo, se pueden dividir en las de origen inmunológico y aquellas causadas por un mecanismo no inmunológico.

➤ *Anemias hemolíticas extracorpúsculares inmunes*

El proceso hemolítico es guiado por el sistema inmunológico, que activa componentes tales como autoanticuerpos (inmunoglobulinas), factores del complemento o anticuerpos generados por fármacos. Su característica principal es que el test de Coombs directo es positivo, y tras confirmar la positividad (anticuerpos unidos a la superficie del glóbulo rojo), debemos guiar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de anemias en este grupo (10):

- Anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI).
- Anemias hemolíticas aloinmunes.
- Anemias hemolíticas inducidas por fármacos.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

➔ *Anemias hemolíticas autoinmunes*

Este grupo de anemias están producidas por autoanticuerpos, es decir, inmunoglobulinas generadas contra la membrana del hematíe. Suelen ser secundarias a patologías autoinmunitarias. Según el autoanticuerpo implicado, existen tres hipótesis del mecanismo fisiopatológico que origina estos trastornos:

- La primera hipótesis explica que la membrana del hematíe contiene antígenos que pueden ser modificados por enzimas bacterianas u otras sustancias químicas, transformándolos en antígenos susceptibles de activar el sistema inmunológico.
- La segunda hipótesis considera que se produce una reacción cruzada de los anticuerpos frente a antígenos heterólogos.
- La tercera hipótesis establece que la alteración no se encuentra en los antígenos eritrocitarios, sino que es un defecto del sistema inmunológico, ya que se originan anticuerpos fallidos que no son capaces de reconocer los antígenos del organismo como propios.

Como hemos explicado anteriormente, este tipo de hemólisis se genera por autoanticuerpos y estos a su vez, pueden ser de distintos tipos, actuando en diferentes momentos. Alrededor del 80% de las AHAI están producidas por anticuerpos calientes de tipo IgG, que presentan actividad hemolítica a 37°C. La hemólisis es extravascular, produciéndose en el sistema mononuclear fagocítico, hepático o esplénico. Su causa se desconoce en muchas ocasiones aunque sí se sabe que a veces se producen de forma secundaria a otras patologías como síndromes linfoproliferativos.

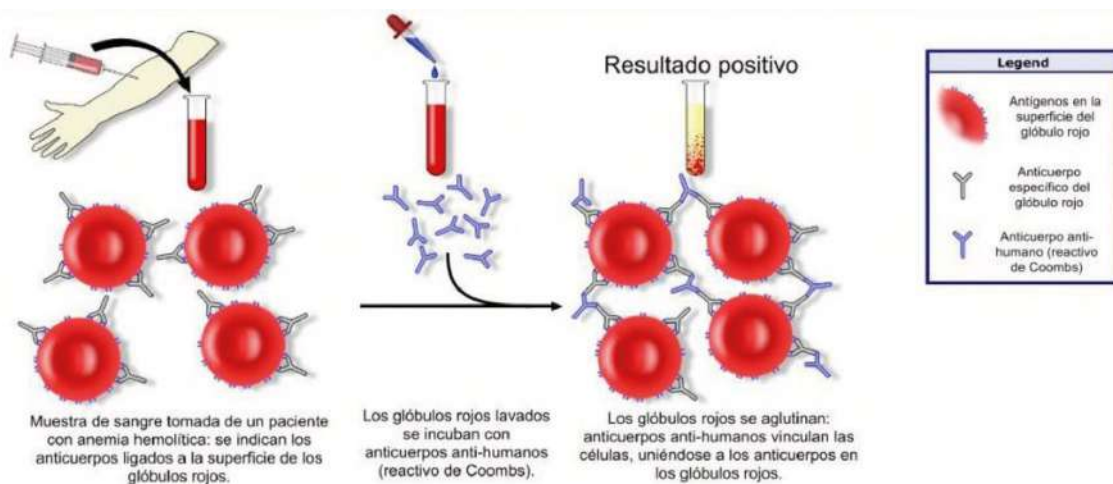


Imagen 24. Test de Coombs directa. Fuente: A. Buelvas Cortés; E. Muñiz Díaz; G. León de González, 2014.

Por el contrario en las AHAI por anticuerpos fríos Ig M (crioaglutininas), la hemólisis suele ser intravascular y se produce entre 0 y 20 °C. Son menos frecuentes que las IgG mediadas y también pueden ser idiopáticas o secundarias a infecciones o síndromes linfoproliferativos. La hemólisis es generalmente de predominio intravascular, ya que las moléculas de IgM son mucho más eficaces para la unión al complemento, debido a su morfología pentamérica.

A parte de los autoanticuerpos fríos o calientes, existen unos intermedios, conocidos como anticuerpos de Donath-Landsteiner o bifásicos. Su mecanismo de actuación es una combinación de los otros dos, por un lado producen la hemólisis a 37 °C mientras que se fijan a la membrana del hematíe a temperaturas bajas.

➔ *Anemias hemolíticas aloinmunes*

Se producen por anticuerpos regulares o irregulares. Los anticuerpos regulares (o anticuerpos generados de forma natural por el organismo, como el sistema ABO), se desarrollan durante la infancia sin necesidad de sensibilización y se dirigen frente a antígenos presentes en los hematíes transfundidos o los hematíes fetales durante la gestación (10).

Estos anticuerpos naturales son una mezcla de IgG e IgM de manera que pueden atravesar la placenta en caso de embarazo (los IgG) y además los IgM pueden provocar cuadros bruscos de hemólisis intravascular aguda masiva cuando se produce una transfusión de hematíes incompatibles.

Por otro lado, los anticuerpos que pueden ser originados durante un embarazo o transfusiones por contacto previo con antígenos no reconocidos por el sistema inmunológico del individuo, son los denominados anticuerpos irregulares, entre ellos encontramos los originados por el sistema Rh y otros. Normalmente son sólo de tipo IgG por lo que no activan el complemento y provocan hemólisis extravascular menos grave.

Como hemos comentado, los anticuerpos IgG (sobre todo los subtipos IgG1 e IgG3) atraviesan la placenta y pueden reaccionar frente a antígenos de membrana eritrocitarios que el feto ha heredado de su padre pero que no están presentes en los hematíes maternos.

Estos aloanticuerpos generados por la madre (bien de forma natural en el caso de la incompatibilidad ABO o bien tras

sensibilización por transfusiones o embarazos previos en el caso del Rh) se unen a los hematíes fetales produciendo desde casos de test de coombs directo positivo en la sangre de cordón sin clínica asociada, hasta el cuadro de *enfermedad hemolítica del recién nacido* (EHRN) que puede causar desde anemia fetal hasta muerte intraútero.

La EHRN por incompatibilidad ABO es infrecuente cursando de forma mucho menos agresiva que la que implica a anticuerpos frente al sistema Rh. Esto se debe al desarrollo incompleto de los antígenos Ay B en el feto y a la presencia de antígenos A y B solubles en el plasma fetal y neonatal que neutralizan los anticuerpos de la madre. La incidencia de EHRN debida a Rh en gestantes por anti-D ha disminuido mucho gracias a la profilaxis con inmunoglobulinas anti-D en gestantes Rh-negativo. Sin embargo, existen otros anticuerpos frente a antígenos menores del sistema Rh que también pueden provocar EHRN por lo que deben ser controlados durante el embarazo con el escrutinio de anticuerpos irregulares que se hace a todas las gestantes.

➔ *Anemias hemolíticas inducidas por fármacos*

El proceso hemolítico está generado por distintas vías y van a suponer el 20% de las AHAI:

- Anticuerpos independientes del fármaco:* Los anticuerpos han sido generados por fármacos que tienen la capacidad de activar al sistema inmunológico, es el caso del fármaco alfa-metildopa. Por un mecanismo autoinmune, dirige autoanticuerpos de tipo IgG contra la membrana del eritrocito. Estos anticuerpos producirán la hemólisis de los hematíes, aunque no será necesaria la presencia del fármaco para que se produzca.
- Anticuerpos dependientes del fármaco:* Por este mecanismo el anticuerpo se dirige contra el fármaco, por lo que cuando realizamos el estudio in vitro, no podremos detectarlo a menos que el medicamento esté también presente en la mezcla de la reacción. Como ejemplo tenemos fármacos como la penicilina donde el mecanismo es de tipo inmune, ya que es el propio fármaco el que se adsorbe a la membrana del hematíe y el anticuerpo se une al mismo sin que interaccione con el glóbulo rojo, de esa forma al no existir contacto, siempre será necesaria la presencia del mismo en el proceso hemolítico.



Imágenes 25 y 26. Ejemplos de hematíes fragmentados o esquistocitos (señalados con flechas). Fuente: *Alteraciones hematológicas de los eritrocitos*. A. Merino. SEQC 2014-2015.

c. *Mecanismo complejo inmune o neoantígeno*: Para desencadenar la crisis hemolítica intravascular, necesitamos que una pequeña porción de fármaco se una débilmente a la membrana del eritrocito. A diferenciar de los anteriores este está mediado por el complemento. Este último mecanismo es el más frecuente y se asocia al ácido acetilsalicílico y al paracetamol.

➔ *Hemoglobinuria paroxística nocturna*

Se caracteriza por un déficit en el gen *PIG-A*, ligado al cromosoma X. Este gen codifica moléculas de glucosil-fosfatidil-inositol (GPI), las cuales se encargan de anclar a la membrana del eritrocito numerosas proteínas que protegen al hematíe de la acción del complemento.

Debido al déficit de estas proteínas, los eritrocitos se vuelven muy vulnerables a la acción del complemento, especialmente por la noche cuando se produce una disminución del pH sanguíneo, lo que conduce a crisis hemolíticas intravasculares y fenómenos recurrentes de trombosis.

➤ *Anemias hemolíticas extracorpúsculares no inmunes*

Pueden existir otras causas que den lugar a anemias hemolíticas y en las que no intervengan componentes del sistema inmunológico como procesos de parasitación de hematíes por *Plasmodium* o babesias, toxinas hemolizantes (toxina Shiga producida por *E. coli* serotipo O157:H7), algunos venenos de serpiente, tóxicos (plomo), trastornos nutricionales o electrolíticos (hipofosfatemia).

El hiperesplenismo presente en algunas patologías implica que el bazo aumentado de tamaño destruya hematíes normales dando lugar a una morfología de esferocitosis en el frotis de sangre periférica. En las hepatopatías crónicas terminales puede aparecer anemia hemolítica con células en forma de acantocitos (forma de estrella o espiculados).

En pacientes con anomalías valvulares y de grandes vasos pueden producirse cuadros de anemia hemolítica microangiopática. Son anemias muy graves con alta mortalidad, por lo que su diagnóstico precoz es fundamental tanto que de hecho se consideran una causa de urgencia a nivel hospitalario.

Aparecen en la *púrpura trombótica trombocitopénica* (PTT), en el síndrome de *coagulación intravascular diseminada* (CID) y en el *síndrome hemolítico urémico* (SHU). En el frotis se observarán hematíes en forma de esquistocito, muy característicos y fundamentales para el diagnóstico definitivo, además de trombocitopenia (10). En ocasiones se produce alteraciones renales y afectación del sistema nervioso central.

Anemias no hemolíticas

Pueden estar producidas por pérdidas de sangre, el paciente no puede sintetizar tan rápidamente hemoglobina, superándose la pérdida de sangre a la capacidad de reponerla. Los hematíes que se forman presentan un VCM normal (a veces bajo) y una baja concentración de hemoglobina intraeritrocitaria.

Otra de las causas puede ser debida a una anemia aplásica, la médula ósea no es capaz de producir células sanguíneas, ya sea por agentes quimioterápicos, tóxicos o trastornos autoinmunitarios como el lupus. En estos casos, los pacientes deben recibir transfusiones periódicas o lograr un trasplante de médula ósea para poder sobrevivir. Además no solo afecta a la serie roja, sino que se ven afectadas todas las series apareciendo pancitopenia. Una de las características comentadas anteriormente de la aplasia medular es la aparición en frotis de sangre periférica hematíes con forma de lágrima o dacriocitos.

Existe un tipo de aplasia medular selectiva de las células de la serie roja, conocida como eritroblastopenia pura o anemia de Blackfarn-Diamond.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. M. Moraleda Jiménez. Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. Catedrático de Medicina. Universidad de Murcia. Pregrado de hematología, 4a edición. Luzán 5, S. A.; 2017.
2. A. M. García Hernández, M. Berenguer Piqueras. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Unidad de Producción Celular IMIB-ARRIXACA. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Área de Diagnóstico. Hospital Clínico Universitario Santa Lucía. Programa de formación continuada de AEFA. Protocolo diagnóstico diferencial del síndrome anémico. 2018.
3. Benítez D, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Pruebas diagnósticas. 2020.
4. Anna Merino. Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Educación continuada en el laboratorio clínico, SEQC. Ed Cont Lab Clín; 20: 41-64. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. 2015.
5. C. Burgaleta Alonso de Ozalla, A. Alegre Amor. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Manual del Médico Residente en Hematología y Hemoterapia. Editores Médicos S.A.; 2014.
6. Altés A, Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa, Barcelona. Metabolismo del hierro. 2020.
7. Altés A, Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa, Barcelona. Déficit funcional y déficit absoluto de hierro. 2020.
8. M^a del Pilar Ricard. Unidad de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. Anemia ferropénica en el paciente crónico complejo. 2020.
9. García Gutiérrez, J.V., Tenorio Núñez, M. C. PROMIR.: Hematología. Panamericana S. A.; 2022.
10. A. M. García Hernández, M. Berenguer Piqueras. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Unidad de

- Producción Celular IMIB-ARRIXACA. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Área de Diagnóstico. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Programa de formación continuada de AEFA. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. 2019.
11. Dra. Montserrat López Rubio, Dra. Marta Morado Arias, Dra. María Pilar Ricard Andrés, Dra. Ana Villegas Martínez. Guía de enfermedad de células falciformes. Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Medea, Medical Education Agency, S.L.; 2021.
 12. Ángel F. Remacha, María de la O Abío. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Complejo Hospitalario de Toledo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Anemia ferropénica refractaria y anemia ferropénica intolerante al hierro oral. 2020.
 13. Germán Pérez, J.A. García Erce, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Banco de Sangre y Tejidos de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osansubidea. Pamplona. Anemia en el paciente crítico, séptico y traumatológico. 2020.
 14. J.A. García Erce. Banco de Sangre y Tejidos de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osansubidea. Pamplona. Déficit de hierro y anemia perioperatoria. 2020.
 15. María de la O Abío. Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Toledo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Anemia ferropénica en el embarazo. 2020.
 16. Jacqueline H. Carr, Bernadette F. Rodak. Atlas de hematología clínica, 5a edición. Panamericana, S. A.; 2022.
 17. Corrons JLV, Guinot JFN. Bases del diagnóstico en hematología. Panamericana, S. A.; 2021.