



UNIVERSIDAD DEL SURESTE  
CAMPUS TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS  
MEDICINA HUMANA 4TO SEMESTRE

UNIDAD II

FISIOPATOLOGIA III

ANEMIAS

DR. EDUARDO ZEBADUA

DEBORA NIETO SANCHEZ

# ANEMIAS

## Anemia ferropénica

La deficiencia de hierro (ferropenia) es una de las formas más prevalentes de malnutrición. En forma global, la mitad de los casos de anemia se atribuye a la deficiencia de hierro y ocasionan cerca de 841 000 fallecimientos cada año a nivel mundial.

## ETAPAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La evolución hasta llegar a ella se divide en tres fases:

La primera es de balance negativo de hierro en el cual las necesidades (o pérdidas) del mineral rebasan la capacidad del organismo para absorber hierro de los alimentos. La primera etapa es consecuencia de diversos mecanismos fisiológicos que incluyen hemorragia, embarazo (en el cual la necesidad de hierro para producir eritrocitos fetales rebasa la capacidad de la madre para suministrarlo), los lapsos de crecimiento rápido repentino de la adolescencia o la ingestión insuficiente de hierro en los alimentos.

## CAUSAS DE LA FERROPENIA

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro, incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia

---

### Aumento de la demanda de hierro

- Crecimiento rápido en la infancia o la adolescencia
- Embarazo
- Tratamiento con eritropoyetina

### Aumento de las pérdidas de hierro

- Hemorragia crónica
- Menstruación
- Hemorragia aguda
- Donación de sangre
- Sangría como tratamiento de la policitemia verdadera

### Disminución de la ingestión o la absorción del hierro

- Alimentación deficiente
- Malabsorción por patología (esprue, enfermedad de Crohn)
- Malabsorción por cirugía (posgastrectomía)
- Inflamación aguda o crónica

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FERROPENIA

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los periodos de crecimiento rápido y los antecedentes de hemorragia intermitente de cualquier tipo deben alertar al médico respecto de una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia de tubo digestivo mientras no se demuestre lo contrario.

Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y la cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia

- Fatiga
- Palidez
- Disminución de la capacidad de ejercicio

La queilosis (fisuras en las comisuras de los labios) y la coiloniquia (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos de laboratorio.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO DEL HIERRO

### *Hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro*

El hierro sérico (sideremia) representa la cantidad de hierro circulante unido a la transferrina. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ; la TIBC normal es de 300 a 360  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . La saturación de la transferrina, que en condiciones normales es de 25 a 50%.

### **Ferritina sérica**

El hierro libre es tóxico para las células, y el organismo ha establecido un elaborado conjunto de mecanismos de protección para ligar el hierro en diversos compartimientos hísticos. En el interior de las células, el hierro se almacena formando complejos con proteínas en forma de ferritina o hemosiderina. La apoferritina se une al hierro ferroso libre y lo almacena en estado férrico. A medida que se acumula ferritina en el seno de las células del sistema RE, se forman agregados de proteína en forma de hemosiderina. El hierro de la ferritina o de la hemosiderina puede extraerse para su liberación por las células RE, si bien la hemosiderina no está tan disponible. En condiciones de estado estable, las concentraciones séricas de ferritina guardan relación con los depósitos totales de hierro corporales; por tanto, la concentración sérica de ferritina es la prueba de laboratorio más cómoda para estimar los depósitos de hierro

Los varones adultos tienen valores séricos de ferritina cercanos a 100 µg/L, mientras que las concentraciones de las mujeres adultas son de cerca de 30 µg/L. A medida que se agotan los depósitos de hierro, la ferritina sérica desciende a <15 µg/L.

## TRATAMIENTO

**TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS** La transfusión de eritrocitos se reserva para las personas con anemia sintomática, inestabilidad cardiovascular, pérdida de sangre continua y excesiva, cualquiera que sea su origen, y aquéllos que necesitan una cirugía inmediata. El tratamiento de estos pacientes está menos relacionado con la ferropenia que con las consecuencias de la anemia grave. Las transfusiones no sólo corrigen la anemia de forma aguda, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro para su reutilización, asumiendo que no se pierden por una hemorragia continua. La transfusión estabiliza al paciente mientras se revisan las otras opciones.

**TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL** En un paciente asintomático con anemia ferropénica establecida, suele ser suficiente el tratamiento con hierro por vía oral. Se cuenta con múltiples preparados, que van desde sales de hierro simples hasta compuestos complejos de hierro diseñados para su liberación sostenida a lo largo de todo el intestino delgado.

**TRATAMIENTO PARENTERAL CON HIERRO** Se puede administrar hierro por vía intravenosa a aquellos pacientes incapaces de tolerar el hierro por vía oral, cuyas necesidades son relativamente agudas o que necesitan hierro en forma continua, en general por una hemorragia de tubo digestivo persistente. El uso de hierro por vía parenteral se ha incrementado mucho en los últimos años, porque se ha reconocido que la eritropoyetina recombinante induce una gran demanda de hierro, la cual a menudo no es posible satisfacer mediante la liberación fisiológica de hierro de origen reticuloendotelial.

## ANEMIA MEGALOBLASTICA

### DEFINICION:

Las anemias megaloblásticas son un grupo de anemias arregenerativas debidas a la síntesis defectuosa de DNA en los eritroblastos, generalmente por déficit de vitamina B12, ácido fólico o interferencia en su metabolismo. Aunque en otras enfermedades pueda existir, entre diversas alteraciones, cierto grado de maduración megaloblástica en los eritroblastos, como en los síndromes mielodisplásicos o en la eritroleucemia, no las incluimos conceptualmente como anemias megaloblásticas ya que no es este el carácter fundamental, y el tratamiento y la evolución clínica son claramente diferentes.

### ETIOLOGIA:

Las anemias megaloblásticas pueden clasificarse en tres grupos etiopatogénicos: por déficit de vitamina B12, por déficit de ácido fólico y por otros mecanismos, sin déficit de ninguna de estas vitaminas. El metabolismo de la cobalamina y los folatos están interrelacionados.

### GENES Y MUTACIONES:

**POR DEFICIT DE VIT B12:** Existen algunos datos constitucionales (piel clara y ojos azules, encanecimiento precoz) que sugieren una predisposición personal o étnica. Asimismo, algunos datos parecen sustentar cierto carácter genético: la anemia perniciosa es más frecuente en algunas familias y los familiares de enfermos, aunque no tengan la enfermedad, presentan alta frecuencia de autoanticuerpos y/o enfermedades asociadas a la anemia perniciosa. Se observan con cierta frecuencia el genotipo HLADRB1\* 03 y DRB1\*04.

El núcleo patológico de esta enfermedad no es la anemia, sino la gastritis atrófica y el consiguiente déficit de factor intrínseco.

### FACTORES DE RIESGO

#### Déficit de vit. B12

- Carencia nutricional
- Malabsorción
- Anemia de Adisson-Biermer (perniciosa)
- Intervención quirúrgica de estómago
- Gastritis por Helicobacter pylori
- Inhibidores de la bomba de protones
- Ancianos

- Insuficiencia pancreática exocrina
- Ileítis terminal (enfermedad de Crohn)
- Síndromes malabsortivos generales
- Enfermedad de Imerslund (congénita)

#### Déficit de ácido fólico

- Carencia nutricional
- Malabsorción
- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Fármacos
- Exceso de requerimientos
- Embarazo (hemólisis crónica, hipereritropoyesis)

#### Otros mecanismos

- Trastornos hereditarios del metabolismo Del ácido fólico
- Malabsorción congénita de ácido fólico
- De la cobalamina
- Metilmalónico-aciduria, déficit de factor intrínseco,
- de transcobalamina II
- Otros: síndrome de Lesch-Nyhan, oroticoaciduria, déficit de purina
- nucleósido fosforilasa
- Fármacos
- Antagonistas del folato metotrexato

#### FISIOPATOLOGIA:

El núcleo fisiopatológico en la megaloblastosis es la disminución en la síntesis de DNA, ya sea por una alteración en el metabolismo de la vitamina B12 o del ácido fólico. Como es fácilmente deducible, las células más afectadas por la alteración del DNA son aquellas que tienen una elevada actividad mitótica, entre ellas las células hematopoyéticas. La hematopoyesis megaloblástica, anómala, producirá finalmente anemia y a menudo otras citopenias debido a hematopoyesis ineficaz, fundamental por aborto intramedular. Como característica, las células medulares tendrán un núcleo grande, con cromatina laxa, ya que una buena parte de las células están en fase S (en vez de en fase de reposo, como suele suceder en la mayoría de las células medulares). Sin embargo, el RNA y la síntesis de proteínas citoplasmáticas no están alterados. Se producirán así células grandes con la característica disociación nucleocitoplasmática o asincronismo madurativo; es decir, el núcleo aparecerá más grande e inmaduro, mientras que el citoplasma corresponderá al estadio madurativo.

## CUADRO CLINICO:

### POR DEFICIT DE VIT B12:

Típicamente sigue un curso insidioso. Desde que el enfermo tiene los primeros síntomas hasta que acude al médico, suele pasar largo tiempo, un año y a veces más. Otra característica es que, en el momento del diagnóstico, la anemia frecuentemente es grave (en ocasiones, en torno a 5 g/dL de Hb), aunque bien tolerada por su lenta instauración que hace que los pacientes presenten aparente buen estado general para el grado de anemia. Aparte de la astenia propia del síndrome anémico son frecuentes las manifestaciones cutáneo-mucosas. La piel suele estar seca y sin elasticidad, y en casos graves toma un color pálido amarillento por la elevación discreta de la bilirrubina; puede haber manchas hipercrómicas, a veces hiperchromía generalizada o, por el contrario, son aparentes las manchas hipocrómicas de un vitíligo concomitante. El pelo puede reflejar un encanecimiento precoz. Desde fases tempranas del déficit de B12 el enfermo puede tener molestias en la lengua y la boca, generalmente ardor. En la exploración se objetiva una lengua depapilada, (roja, lisa y brillante), la llamada glositis de Hunter.

### POR DEFICIT DE ACIDO FOLICO:

La clínica es como la del déficit de vitamina B12, pero están ausentes las manifestaciones neurológicas por afectación de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal. Sin embargo, aunque con mucha menos frecuencia, se ha descrito deterioro cognitivo, demencia y más infrecuentemente un cuadro de neuropatía periférica lentamente progresiva de predominio sensorial que afecta más a los miembros inferiores. Además, suele dominar el cuadro la enfermedad causante del déficit de fólico.

## DIAGNOSTICO

### DEFICIT DE VIT. B12

Para realizar el diagnóstico de anemia perniciosa es preciso demostrar al menos que existe déficit de vitamina B12 y que esta se debe a una gastritis atrófica con déficit de factor intrínseco para ocasionar la malabsorción de la vitamina. El hemograma y el análisis bioquímico mostrarán las alteraciones citadas en el síndrome megaloblástico (aumento de LDH, bilirrubina indirecta, etc.). El déficit de vitamina B12 se pondrá de manifiesto mediante su determinación en suero. Solamente valores por debajo de 100 pg/ml (73,8 pmol/L) son inequívocos, mientras que pueden ser o no representativos de déficit real valores entre 150 pmol/L (110,7 pmol/L) y el nivel bajo de la normalidad.

## DEFICIT DE ACIDO FOLICO

Aparte del síndrome megaloblástico general, que puede expresarse en grado variable, el criterio diagnóstico consiste en la demostración de hematopoyesis megaloblástica mediante aspirado medular y la verificación de un nivel bajo de ácido fólico. Hoy se considera de elección la determinación del ácido fólico sérico y no la del fólico eritrocitaria, como se aconsejaba anteriormente, el cual estará claramente disminuido. Una vez confirmado el diagnóstico deben investigarse sus posibles causas.

### TRATAMIENTO:

#### POR DEFICIT DE VIT. B12

Excepcionalmente, en enfermos graves, en general ancianos, cuya anemia ocasiona insuficiencia cardíaca o ángor inestable, puede iniciarse el tratamiento con la transfusión lenta de una unidad de concentrado de hematíes, mediante administración conjunta de 20 o 40 mg de furosemida, ya que existe alto riesgo de sobrecarga. El tratamiento consiste en la administración de vitamina B12, en forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina, por vía parenteral. La hidroxicobalamina ofrece cierta ventaja, al menos teóricamente, ya que se retiene más que la cianocobalamina.

#### POR DEFICIT DE ACIDO FOLICO:

a dosis y el tiempo de administración de ácido fólico recomendados son variables según el criterio de algunos autores. Una pauta propone 5-10 mg/día durante 3-4 meses, que puede prolongarse si persiste la causa. Como hemos visto en la etiología, casi siempre se utilizará ácido fólico por vía oral, y rara vez parenteral. El ácido folínico, que es más caro, suele reservarse para el déficit producido por fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa o si se precisa la administración parenteral.

### PRONOSTICO:

El pronóstico es, en general, muy bueno, siempre que se diagnostique a tiempo y se indague la posible causa subyacente. Por ello es de vital importancia que el paciente acuda a su médico de cabecera ante cualquier signo o síntoma compatible con un proceso anémico.



# ANEMIA HEMOLITICA ANTONMUNE

## Definición.

La hemólisis se define como la destrucción acelerada de los hematíes que implica un acortamiento sustancial de su vida en la circulación, cuyo valor normal es de 120 días. La hemólisis —y también la hemorragia— provoca un aumento de la producción de hematíes en la médula ósea (eritropoyesis compensadora) que puede alcanzar hasta 6 u 8 veces el ritmo basal. Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) son resultado de la reducción de la vida del eritrocito por mecanismos inmunológicos e incremento de la hemólisis, que en condiciones normales es de 1 %.

## Etiología

Están producidas por auto-Ac dirigido contra Ag presentes en la membrana del hematíe. El mecanismo de la hemólisis y el cuadro clínico dependerán de la clase inmunoglobulínica del auto-Ac (IgG o IgM), de su temperatura de reacción óptima y de su capacidad para activar el complemento sobre la membrana del hematíe.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Es el tipo de AHA más frecuente. Está producida por auto-Ac que reaccionan preferentemente a 37 °C y que se dirigen contra Ag de naturaleza proteica presentes en los hematíes de todas las personas. El auto-Ac es generalmente de clase IgG, y sólo en raras ocasiones es de clase IgM (AHA por Ac IgM «calientes»).

Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas. Las crioaglutininas son auto-Ac de clase IgM que reaccionan mejor a baja temperatura. Suelen dirigirse contra Ag eritrocitarios del sistema Ii. La gran mayoría de las personas sanas tiene crioaglutininas a baja concentración e incapaces de reaccionar por encima de 15 °C. Para que produzca hemólisis, la crioaglutinina ha de tener una amplitud térmica (máxima temperatura de reacción) superior a 30 °C.

Anemia hemolítica autoinmune asociada a medicamentos. Existen tres tipos según el mecanismo inmunológico subyacente. El ejemplo más típico de inducción de auto-Ac eritrocitarios es el antihipertensivo  $\alpha$ -metildopa, actualmente en desuso, que a veces también producía LES. La mayoría de los medicamentos asociados con AHA actúan por el mecanismo de los inmunocomplejos.

## Cuadro clínico

AHA por Ac IgM «calientes». La presentación puede ser aguda o insidiosa y tanto el cuadro clínico como los parámetros de laboratorio son los típicos de la hemólisis

extravasular (v. Anemias hemolíticas. Síndrome hemolítico). Puede haber esplenomegalia en 1/3 de los casos, sobre todo cuando la presentación es subaguda. El hallazgo de adenopatías, hepatomegalia o exantema cutáneo debe alertar sobre la presencia de enfermedades concomitantes.

Por crioaglutininas. Se caracteriza por acrocianosis y signos de hemólisis extravascular tras la exposición al frío. En los casos más graves, la acrocianosis puede progresar a livedo reticularis y también puede haber hemólisis intravascular. En las formas de evolución crónica es típico que el grado de anemia y los parámetros de hemólisis sigan un curso cíclico, con empeoramiento durante el invierno y mejoría durante el verano.

## Fisiopatología

La AIHA es causada por un autoanticuerpo dirigido contra un antígeno eritrocítico, es decir, una molécula presente en la superficie de los eritrocitos. El autoanticuerpo se une a los eritrocitos. Una vez que un eritrocito es recubierto por anticuerpo, será destruido por uno o más mecanismos. En la mayor parte de los casos, la porción Fc del anticuerpo es reconocida por el receptor Fc de los macrófagos y esto desencadena eritrofagocitosis. En consecuencia, la destrucción de los eritrocitos ocurre en cualquier sitio donde los macrófagos sean abundantes, es decir, en bazo, hígado y médula ósea. Debido a la anatomía especial del bazo, este órgano es muy eficiente para atrapar eritrocitos recubiertos de anticuerpos y a menudo éste es el sitio predominante de destrucción de los eritrocitos. Si bien en los casos graves incluso los monocitos circulantes participan en este proceso, la mayor parte de la destrucción eritrocítica mediada por fagocitosis se lleva a cabo en los órganos antes mencionados y, por lo tanto, se le denomina hemólisis extravascular. En determinadas circunstancias la naturaleza del anticuerpo (casi siempre IgM) es tal que el complejo antígeno-anticuerpo en la superficie de los eritrocitos activa al complemento (C). En consecuencia, se forma gran cantidad de complejo de ataque de membrana y los eritrocitos se destruyen directamente; esto se conoce como hemólisis intravascular.

## Diagnóstico.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. La PAD es positiva para IgG (con o sin C3) y el eluido de los hematíes confirmará la presencia de un auto-Ac de clase IgG. La PAI puede ser positiva o negativa, sin que ello tenga connotaciones pronósticas. En los casos de AHAI por auto-Ac IgM «calientes», la PAD será positiva sólo para C3 y en el plasma se encontrará una panaglutinina de clase IgM activa a 37 °C. Es típica la presencia de microsferocitos en la extensión de sangre.

Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas. La PAD es positiva sólo para C3 y la titulación del plasma mostrará una crioaglutinina con una amplitud térmica superior a 30 °C. El hemograma puede estar falsamente alterado por la aglutinación ex vivo de los hematíes; es un artefacto típico el aumento desmesurado del VCM y de la CMHC, así como la discordancia entre las cifras de Hto y Hb. En la extensión de sangre se observan microesferocitos y pueden verse aglutinados de hematíes. En los períodos alejados del brote hemolítico pueden faltar los datos analíticos de hemólisis, e incluso la PAD puede ser negativa. Sin embargo, la titulación del plasma pondrá en evidencia la existencia de la crioaglutinina.

## Tratamiento

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. El tratamiento de primera línea es la prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso y día. La mejoría suele producirse dentro de las primeras 2 semanas. La esplenectomía es el tratamiento de elección cuando han fracasado los glucocorticoides.

Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas. Es muy importante instruir al paciente para que evite la exposición al frío. En las formas crónicas resulta útil el tratamiento con el AcMo anti-CD20 (rituximab) o con ciclofosfamida o clorambucilo, si bien la respuesta puede ser sólo parcial o transitoria.

## Factores de riesgo

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Es más frecuente en mujeres y en la tercera y cuarta décadas de la vida; entre otros padecimientos se asocia a lupus eritematoso sistémico y a leucemia linfocítica crónica.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos. Es menos frecuente que la anterior, con un pico de incidencia en pacientes ancianos; se asocia a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa y linfoma.

## Pronostico

El pronóstico depende de la causa subyacente a la enfermedad y de que se realice un manejo adecuado y a tiempo de los síntomas, pero la enfermedad no suele ser mortal.

## Mutaciones y genes

En la AHAI el paciente produce anticuerpos (autoanticuerpos o aloanticuerpos) dirigidos contra antígenos eritrocitarios; cuando el anticuerpo se une a su

respectivo antígeno se forma un complejo inmune y se desencadena la cascada del complemento.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. El paciente produce anticuerpos clase IgG, sensibiliza al eritrocito a 37 °C, puede activar la cascada del complemento hasta C3, lo que coadyuva a la opsonización y a la fagocitosis por los macrófagos. La subclase de la inmunoglobulina producida con más frecuencia es IgG1, aunque también puede encontrarse IgG3.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos. Las inmunoglobulinas involucradas son de clase IgM que actúan con mayor eficiencia entre los 4 y 30 °C; la especificidad más frecuente es contra el sistema I o HI.

En niños existen algunas evidencias que indican una tendencia familiar, pero no está identificado ningún marcador genético hereditario.

## HEMOGLOBINURIA PAROSISTICA NOCTURNA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal y adquirida causada por una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X y codifica una proteína involucrada en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI), el cual le sirve como anclaje a muchas proteínas de la membrana celular. La mutación ocurre en el stem cell hematopoyético y da lugar a una deficiencia parcial o total de la proteína PIG-A con la consecuente alteración en la síntesis del GPI de anclaje; como resultado, una parte de las células sanguíneas serán deficientes de todas las proteínas ligadas al GPI.

### Fisiopatología

El mecanismo de la hemólisis parece ser la activación incontrolada del complemento en la superficie de los glóbulos rojos anormales por la marcada reducción o ausencia de proteínas de membrana reguladoras que protegen a la célula contra la lisis mediada por complemento. Estas proteínas tienen estructuras fisicoquímicas, distribución y función diferentes, pero emplean un sistema común de anclaje a la membrana plasmática, el GPI, hecho que ofrece una clave relevante acerca de la naturaleza del defecto básico de la HPN. Una posible forma de ver la fisiopatología de la HPN es que esta resulta precisamente de la coexistencia de 2 factores: el fallo de la médula ósea normal, con una mutación somática del gen PIG-A. Cuando ambos factores ocurren en el mismo individuo, el clon HPN puede proliferar y el cuadro clínico de la enfermedad se hace evidente. Esta es la llamada teoría de la patogénesis dual para el desarrollo de la HPN. Este clon anormal puede tener alguna ventaja proliferativa sobre el clon de células normales y hacerse dominante en la médula de estos pacientes.

### Cuadro clínico

El término hemoglobinuria paroxística nocturna es inadecuado, porque sólo menciona un aspecto de la enfermedad, que se comprueba en menos de la cuarta parte de los individuos. El comienzo de la HPN suele ser insidioso y la evolución tiende a ser prolongada y variable. El patrón "clásico" de HPN se caracteriza por episodios de hemólisis intravascular y hemoglobinuria, que ocurren sobre todo asociados con el sueño y con una periodicidad irregular. Los episodios de hemólisis clínica se han asociado con las infecciones, la menstruación, la administración de medicamentos (por ejemplo sales de hierro), transfusiones, operaciones, ejercicio intenso o vacunaciones. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se observa el cuadro típico, sino hemólisis intravascular crónica sin patrón nocturno definido, que puede cursar con pancitopenia, carencia de hierro, trombosis

venosas e infecciones a repetición, por una posible asociación con un defecto inmune.

## Diagnóstico

En general la anemia es grave, con cifras de hemoglobina inferiores a 60 g/L, la leucopenia y la trombocitopenia son comunes, aunque la sobrevida y la función plaquetaria son normales. Se constatan signos de hemólisis como: incremento de la cifra de reticulocitos, policromatofilia, elevación de la LDH, de la bilirrubina no conjugada y descenso de la cifra de haptoglobina.

Existe ferropenia por hemosiderinuria crónica, se mencionan pérdidas diarias de hierro de hasta 15,9 mg. En la médula ósea se observa hiperplasia normoblástica, hipoplasia o aplasia global, según el grado de insuficiencia hematopoyética, pero en muchos casos la celularidad es normal.

## Tratamiento

En la HPN se han utilizado diferentes métodos terapéuticos, pero con excepción del trasplante de médula ósea, ninguno se considera apropiado.

Desde el punto de vista práctico, el tratamiento de la HPN se divide en 3 aspectos fundamentales:

- Corrección de la anemia.
- Prevención y tratamiento de la trombosis.
- Modificación de la hematopoyesis
- Corrección de la anemia

## ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

### DEFINICION:

La anemia de células falciformes es uno de un grupo de trastornos conocidos como enfermedad de células falciformes. La anemia de células falciformes es un trastorno hereditario de los glóbulos rojos en el que no hay suficientes glóbulos rojos sanos para transportar el oxígeno por todo el cuerpo.

### ETIOLOGIA:

La anemia de células falciformes es causada por una mutación en el gen que le dice a tu cuerpo que produzca el compuesto rico en hierro que hace que la sangre sea roja y permite que los glóbulos rojos transporten el oxígeno de los pulmones a todo el cuerpo (hemoglobina). En la anemia de células falciformes, la hemoglobina anormal hace que los glóbulos rojos se vuelvan rígidos, pegajosos y deformes.

Tanto la madre como el padre deben transmitir el tipo defectuoso del gen para que un niño se vea afectado.

Si solo uno de los padres transmite al niño el gen de células falciformes, ese niño tendrá el rasgo genético de células falciformes. Con un gen de hemoglobina normal y un tipo defectuoso del gen, las personas con rasgo de células falciformes producen tanto hemoglobina normal como hemoglobina de células falciformes.

Su sangre puede contener algunas células falciformes, pero generalmente no tienen síntomas. Sin embargo, son portadores de la enfermedad, lo que significa que pueden transmitir el gen a sus hijos.

### GENES Y MUTACIONES:

Todos heredamos un gen de hemoglobina de la madre y un gen de hemoglobina del padre. Se denomina tener un "rasgo" cuando se hereda un gen mutado o anormal pero se tiene un gen normal del otro padre. Heredar dos rasgos o genes anormales de hemoglobina determina si un niño tiene o no anemia drepanocítica.

Para imaginar cómo funciona, el gen normal de hemoglobina se etiqueta como A. Los genes de hemoglobina mutados o rasgos de hemoglobina más comunes se denominan S o C. El gen de hemoglobina mutado (modificado o anormal) asociado con la anemia drepanocítica se etiqueta como S. Los tipos comunes de genes de hemoglobina mutados que se combinan con S para causar la anemia drepanocítica son S, C y Beta Talasemia.

## FACTORES DE RIESGO:

Para que un bebé nazca con anemia de células falciformes, ambos padres deben transportar un gen de células falciformes. En los Estados Unidos, la anemia de células falciformes afecta, por lo general, a las personas de raza negra.

## FISIOPATOLOGIA:

La Hb es soluble, como la HbA, en condiciones normales de oxigenación de la sangre, mientras que, a diferencia de esta, su solubilidad disminuye en ambientes hipoxémicos que reducen la presión parcial de oxígeno de la sangre. En este caso, la pérdida de solubilidad obedece a un fenómeno de polimerización de las moléculas de hemoglobina que adquieren una estructura fibrilar de aspecto cristalino y semirrígida, por lo que deforman intensamente el hematíe (hematíe falciforme).

Los hematíes falciformes son, además de rígidos, muy frágiles, por lo que al tiempo que obstruyen los capilares de la microcirculación, dando lugar a microinfartos generalizados, se fragmentan y rompen causando un cuadro de anemia hemolítica. La combinación de crisis vasooclusivas y hemolíticas, junto con un conjunto de complicaciones derivadas, generalmente graves, da lugar a un cuadro clínico grave que se conoce como síndrome falciforme, en el que destaca la anemia falciforme. La gravedad del cuadro clínico depende de la intensidad de la falciformación, la cual depende de diversos factores que se analizarán más adelante. Entre ellos, el más importante es la concentración de HbF, ya que al no presentar falciformación, cuando aumenta, disminuye la intensidad del cuadro clínico. Por ello, la administración de hidroxiurea (HU), un medicamento que aumenta la concentración de HbF, disminuye la intensidad de la falciformación.

## CUADRO CLINICO:

Los signos y síntomas de la anemia de células falciformes suelen aparecer alrededor de los 5 meses de edad. Varían de una persona a otra y cambian con el tiempo. Los signos y síntomas pueden incluir los siguientes:

Anemia. Las células falciformes se rompen fácilmente y mueren, dejándote con muy pocos glóbulos rojos. Los glóbulos rojos suelen vivir aproximadamente 120 días antes de que deban ser reemplazados. Pero las células falciformes suelen morir en 10 a 20 días, y como consecuencia se produce una escasez de glóbulos rojos (anemia).

Episodios de dolor. Los episodios periódicos de dolor, llamados crisis de dolor, son un síntoma importante de la anemia de células falciformes. El dolor se manifiesta cuando los glóbulos rojos falciformes bloquean el flujo sanguíneo en los pequeños



vasos sanguíneos del pecho, el abdomen y las articulaciones. También puede haber dolor en los huesos. Hinchazón de manos y pies. La hinchazón es consecuencia de los glóbulos rojos en forma de hoz que bloquean el flujo sanguíneo a las manos y los pies. Infecciones frecuentes. Las células falciformes pueden dañar el bazo y volverte más vulnerable a las infecciones.

#### DIAGNOSTICO:

Como se ha comentado anteriormente, la existencia de un síndrome drepanocítico con anemia falciforme puede ponerse fácilmente de manifiesto mediante un examen morfológico de la sangre y observación de los característicos hematíes falciformes o drepanocitos. La demostración de HbS requiere un estudio de hemoglobinas, clásicamente una electroforesis sobre acetato de celulosa a pH 8,6 (banda anómala lenta) o mediante HPLC. En situaciones de urgencia en que no se dispone de técnicas de fraccionamiento proteico puede resultar muy útil la llamada prueba de la solubilidad de la HbS en tampón fosfato o prueba de Itano. También puede recurrirse como prueba de escrutinio a la falciformación in vitro, aunque esta resulta algo más laboriosa que la anterior.

#### TRATAMIENTO:

El tratamiento de los síndromes falciformes va dirigido a la prevención de las crisis, procurando evitar el riesgo de infecciones, la deshidratación, la desoxigenación, la estasis circulatoria y el frío. La HU constituye, hoy en día, el tratamiento de elección en niños y pacientes jóvenes, donde se recomienda, incluso de forma preventiva, para evitar la aparición de crisis vasooclusivas. En adultos se opta por un tratamiento personalizado según la intensidad y frecuencia de las crisis vasooclusivas. En casos en que el síndrome falciforme es muy intenso o muy repetido puede recurrirse al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que, en caso de tener éxito, supone la curación de la enfermedad.

#### PRONOSTICO:

Anteriormente, el 50% de los pacientes con enfermedad de células falciformes no vivían más de 20 años y la mayoría no pasaba los 50 años. En la actualidad, gracias al diagnóstico precoz y al uso de tratamientos de reciente desarrollo, la expectativa de vida de los niños con anemia drepanocítica ha aumentado en un 98%. Por ejemplo, las personas con hemoglobina SS pueden vivir hasta los 50 años o más.

## ANEMIA SIDEROBLASTICA

### Definición.

Las anemias sideroblásticas (AS) forman un grupo heterogéneo de anemias raras, congénitas o adquiridas, de gravedad variable, la mayoría de las veces microcíticas e hipocromas, que se caracterizan por la presencia en la médula ósea de sideroblastos en anillo y el aumento del Fe circulante y de depósito, así como por la eritropoyesis ineficaz.

### Etiología, genes y mutaciones implicadas

Se distinguen formas congénitas y adquiridas. Entre las primeras, existen formas ligadas al sexo y autosómicas recesivas.

En la forma hereditaria ligada al cromosoma X existen mutaciones en el gen de la 5-aminolevulinato-sintetasa, que produce un déficit de síntesis del heme que afecta a la afinidad de la enzima por su cofactor piridoxal 5'-fosfato. La causa de otras formas congénitas de anemia sideroblástica radica en deleciones del DNA mitocondrial. Otras veces el problema se origina en la inactivación o carencia de fosfato de piridoxal (forma activa de la piridoxina o vitamina B6), coenzima necesaria de la d-aminolevulínico-sintetasa. Otras se deben a la inactivación de más de un sistema enzimático, como es el caso del alcohol o del Pb, que inactiva la hemesintetasa (la última enzima necesaria para la síntesis del heme) y la d-aminolevulínico-deshidrasa.

### Cuadro clínico

La mayoría de las anemias sideroblásticas se caracterizan por un síndrome anémico importante, aunque por su cronicidad, puede ser oligosintomático. En ocasiones, este síndrome puede pasar desapercibido y son las manifestaciones derivadas de sobrecarga férrica por eritropoyesis ineficaz, las que conducen al diagnóstico.

### Diagnostico

- Hemograma completo, recuento de reticulocitos y frotis de sangre periférica
- Estudios de hierro (hierro en suero, ferritina sérica y saturación de transferrina)
- Examen de médula ósea
- Pruebas genéticas para una posible mutación hereditaria o adquirida

Se sospecha una anemia sideroblástica en pacientes con anemia microcítica o anemia con alta RDW, en particular cuando hay aumento del hierro y la ferritina séricos y la saturación de transferrina. El frotis periférico muestra dimorfismo de eritrocitos. Los eritrocitos pueden presentar punteado. Se requiere un examen de la médula ósea, que muestra una hiperplasia eritroide. La tinción de hierro revela las mitocondrias perinucleares patognomónicas llenas de hierro de los eritrocitos en desarrollo (sideroblastos anulares). A menudo hay otras características evidentes de la mielodisplasia, como citopenias y displasia.

## Tratamiento

En el caso de las anemias sideroblásticas secundarias a fármacos o tóxicos, la interrupción del contacto con el agente causal suele conllevar la mejoría de la anemia. En ocasiones es necesario administrar piridoxina a dosis farmacológicas (200 mg o más), asociada o no con ácido fólico. Algunos casos de anemia sideroblástica primaria responden también a la administración de ácido fólico o tiamina, con o sin piridoxina.

## Fisiopatología

La alteración de la síntesis del hemo en los precursores eritroides disminuye la producción de hemoglobina y da lugar a unos glóbulos rojos microcíticos e hipocromos que reflejan el trastorno en la utilización del hierro. Las consecuencias de la producción defectuosa del hemo son la eritropoyesis ineficaz y la sobrecarga de hierro tisular. En la eritropoyesis ineficaz existe anemia con hiperplasia eritroide en médula ósea con ausencia de respuesta reticulocitaria en sangre periférica. Los precursores eritroides son normales así como la producción de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia anémica. La maduración de los precursores eritroides se altera por déficit de producción de la hemoglobina y muchos de ellos al ser defectuosos son destruidos mediante hemólisis intramedular por mecanismos que incluyen la apoptosis. En la eritropoyesis ineficaz hay un incremento en la renovación del hierro plasmático y una reducción en la incorporación del mismo a las células rojas circulantes. También puede encontrarse una discreta hiperbilirrubinemia con incremento en la excreción de urobilinógeno por la hemólisis intramedular. La sobrecarga de hierro se produce porque, a pesar de la alteración en la síntesis del hemo, continúa afluyendo hierro hacia las mitocondrias debido a que la tasa del mismo aportada a las células eritroides no está regulada por retroalimentación.

## Pronóstico

Anemia sideroblástica idiopática adquirida. El riesgo de transformación a leucemia es relativamente bajo (5 a 10% de los casos con 10 años de evolución, cariotipo normal y sin transfusiones de sangre). Comparado con otros SMD su pronóstico es el más favorable (por ejemplo, el 50 % a los 8 meses en el grupo de mayor riesgo). La esperanza de vida de los pacientes de edad superior a los 70 años no es muy diferente a la de la población general. La evolución a mielodisplasia bilinea o multilinea, la aparición de células con un cariotipo anómalo o un aumento de la dependencia transfusional son factores que indican un peor pronóstico y la necesidad de aplicar un tratamiento más agresivo.

Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X. El pronóstico es variable, pero los pacientes que responden bien a la piridoxina y que presentan unos niveles de hierro controlados, tienen una esperanza de vida normal.

## Factores de riesgo

Patrón de herencia ligado al cromosoma X.

Los factores ambientales, como el consumo de alcohol o algunos fármacos (isoniazida, cloranfenicol, linezolid) y la existencia de trastornos como déficit de cobre y síndromes mielodisplásicos como causantes de las formas adquiridas.