



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

CUARTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: Anemia

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Fisiopatología III

UNIDAD II

CATEDRÁTICO: Dr. Eduardo Zebadúa Guillén

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 21 DE MARZO DEL 2020

Puntos de corte para clasificar la anemia propuestos por la Organización tos por la OMS

Sexo	Grupos de edad	Valor de la Hemoglobina (g/l)
Ambos sexos	> 6 a 59 meses	<110.0
	> 5 a 11 años	<115.0
	> 13 a 14 años	<120.0
Mujeres (no embarazadas)	Mayores de 15 años	<120.0
Mujeres (embarzadas)		<110.0

Valores promedio normales de hemoglobina (g/dl) durante los primeros 3 meses de vida en el recién nacido de término

Edad	Peso al nacimiento >2000 g.
Nacimiento	16.5 (13.5)
24 horas	19.3 (14.9)
2 semanas	16.6 (13.4)
1 mes	13.9 (10.0)
2 meses	11.2 (9.4)
3 meses	11.5 (9.5)

Valores normales de la hemoglobina y hematócrito durante la infancia y la adolescencia

Edad	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)
6 meses	11.5 (9.5)	35 (29)
12 meses	11.7 (10.0)	36 (31)
1 a 2 años	12.0 (10.5)	36 (33)
2 a 6 años	12.5 (11.5)	37 (34)
6 a 12 años	13.5 (11.5)	40 (35)
12 a 18 años – mujeres	14.0 (12.0)	41 (36)
12 a 18 años – hombres	14.5 (13.0)	43 (37)

Valores normales de volumen corpuscular medio (VCM) durante la infancia y la adolescencia

Edad	VCM (femtolitros – fl)
Nacimiento	108 (98)
1 mes	104 (85)
2 meses	96 (77)
3 meses	91 (74)
6 meses a 2 años	78 (70)
2 a 6 años	81 (75)
6 a 12 años	86 (77)
12 años en adelante.	88 (78)

PARAMETROS DE UNA BHC

Valores normales de la biometría hemática completa

	Hombres	Mujeres
Leucocitos x 10 ³ /l	4.4-11.3	
Eritrocitos x 10 ⁶ /l	4.52-5.90	4.1-5.10
Hemoglobina, g/dl	14.0-17.5	12.3-15.3
Hematócrito (%)	42-50	36-45
Volumen Corpuscular Medio, fl/eritrocito	80.0-96.1	
Hemoglobina Corpuscular Media, pg/eritrocito	27.5-33.2	
Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, g/dl eritrocitos.	33.4-35.5	
Amplitud de distribución eritrocitaria, CV(%)	11.5-14.5	
Plaquetasx10 ³ /l	150-450	

GENERALIDADES DE ANEMIA

DEFINICIÓN: Se caracterizan por una disminución de la masa eritrocitaria habitual, que resulta insuficiente para aportar el oxígeno necesario a los tejidos.

Sx anémico: Palidez cutaneomucosa, Disena, cefalea, mareo, Acúfenos, ligoanuria y anorexia.

DATOS A TOMAR ENCUESTA

- Historia clínica y exploración física del paciente.
- Hemograma.
 - Número de hematíes (que puede ser normal).
 - Hemoglobina (Hb).
 - Hematocrito (Hto).
 - Índices reticulocitarios: VCM, HCM,...
 - Determinación de reticulocitos.
- Estudio completo del metabolismo férrico.
- Morfología eritrocitaria (frotis de sangre periférica). Opcional.
- Tiempo: **Aguda** (<2 meses) Hemorragias aguda. **Crónica** (>2 meses)

TIPOS DE ANEMIAS

Criterio morfológico

Volumen (tamaño)

- ✓ Macrocíticas (VCM >100 fentolitros o micras cúbicas)
- ✓ Normocíticas
- ✓ Microcíticas (<80fl).

Contenido de hemoglobina (color)

- ✓ Hiper Cromas (HCM >32 pg)
- ✓ Normocromas
- ✓ Hipocromas (HCM <28 pg).

Criterio etiopatogénico

- ✓ **Anemias regenerativas o periféricas:** Aquellas en las que se produce un aumento de reticulocitos por destrucción aumentada de hematíes o pérdidas sanguíneas. (p. ej., anemias hemolíticas).
- ✓ **Anemias hipo/arregenerativas o centrales:** Aquellas con un número normal o disminuido de reticulocitos porque la capacidad regenerativa de la médula ósea está disminuida por:
 - **Lesión de células progenitoras pluripotenciales** (Anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos).
 - **Lesión de células progenitoras comprometidas.** (Eritroblastopenia).
 - **Trastorno en la maduración de precursores eritropoyéticos.** (Defecto de síntesis de hemoglobina (anemia ferropénica) o del DNA (anemia megaloblásticas).

ANEMIA FERROPÉNICA

DEFINICIÓN: Es una afección que se caracteriza por la insuficiencia de eritrocitos sanos y déficit de hierro. Se debe a eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro del organismo.

ETIOLOGÍA

Pérdida excesiva

- **Pérdida por la menstruación en mujeres**
- **Hombre y mujeres no menstruantes**
 - Hemorroides.
 - Esofagitis.
 - Úlcera péptica.
 - Neoplasias.
 - Parásitos intestinales.
 - **Otros:** AINE, divertículos, hemodonación excesiva, análisis durante hospitalizaciones, autolesiones (síndrome de Lasthénie de Ferjol).
 - **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna:** se produce anemia ferropénica por pérdidas de hemosiderina en la orina.

Disminución del aporte: Insuficiente ingestión en las clases sociales deprimidas o por dietas muy desequilibradas seguidas por algunas adolescentes obsesionadas por su imagen corporal. A ello suelen asociarse otros factores como la hipermenorrea. Por el contrario, es una causa frecuente de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses y la causa más frecuente en el Tercer Mundo.

Aumento de las necesidades: Más que una causa suele ser un factor coadyuvante en la génesis de la ferropenia. Puede ocurrir en los niños, generalmente entre los 6 y 24 meses, en la adolescencia (etapa en la que además coincide con el inicio de la menstruación) y en el embarazo (especialmente en múltiparas que no han recibido suplementos de hierro y han amamantado a sus hijos).

Disminución de la absorción: Puede observarse en pacientes que han sufrido gastrectomía o cirugía bariátrica, ya que el tránsito intestinal suele estar acelerado, el ácido clorhídrico facilita la transformación ferrosa del hierro ingerido, que se absorbe con mayor facilidad que el hierro férrico, y la acidez facilita la absorción duodenal. La segunda causa de ferropenia por los pacientes de menos de 50 años, suele ser por mal absorción a causa de la afección del tracto digestivo superior, generalmente por gastritis crónica relacionada o no con *Helicobacter pylori*, incluso infección por este agente sin erosión mucosa y enfermedad celíaca.

Alteración del transporte: Se debe a atroferrinemia congénita, que se hereda de forma autosómica recesiva y cursa con transferrina indetectable o muy disminuida y ausencia de hierro medular.

FACTORES DE RIESGO: 1. Desnutrición 2. Vegetarianos/veganos 3. AF/Fe 4. Prematuros/BPN 5. Ablactación retrasada 6. menstruación (alteraciones menstruales) 6. Embarazadas/lactantes 7. Ejercicio excesivo (maratonistas) 8. Donadores de sangre regulares 9. Post-operados (sangrado abundante) 10. Ancianos <renal(EPO).

CUADRO CLÍNICO

- ✓ **Síndrome anémico.**
- ✓ **Síntomas específicos de la ferropenia:** Caída del cabello, fragilidad ungueal, glositis con atrofia lingual, estomatitis angular (rágades), rinos (atrofia de la mucosa nasal), gastritis atrófica, síndrome de Plummer-Vinson (ferropenia, glositis y disfagia por presencia de membranas hipofaríngeas y esofágicas) (MIR), escleras azules (por alteración del colágeno), hepatomegalia, PICA, TDAH → sx piernas inquietas.
- ✓ **Infecciones:** Se producen por alteración de la capacidad bactericida de los granulocitos por déficit de lactoferrina.

DIAGNÓSTICO

- ✓ **Hb y Hto (<)**
- ✓ **VCM (<) microcitosis**
- ✓ **HCM (<) hipocromica**
- ✓ **Prueba de amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) (>)**
- ✓ **Leucocitos: normales**
- ✓ **Plaquetas: normales**

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- ✓ **Mujeres en edad fértil:** Buscar historia de sangrado ginecológico. Determinación de sangre oculta en heces al menos en dos ocasiones si no existe historia ginecológica clara.
- ✓ **Varones menores de 40 años:** Hay que realizar test de sangre oculta en heces en al menos dos ocasiones si no existen datos de sangrado digestivo. Si existiesen datos de sangrado digestivo se realizarán estudios dirigidos (endoscopia, tránsito esofagogastroduodenal o enema opaco).
- ✓ **Varones mayores de 40 años o mujeres no menstruantes:** Hay que descartar sangrado digestivo con sangre oculta en heces y descartar lesiones neoplásicas, sobre todo en colon.

TRATAMIENTOS

- ✓ **Tx etiológico**
- ✓ **Dieta**
- ✓ **Hierro oral:** –Fe⁺⁺–, 100-200 mg/día, hasta la normalización de los depósitos ferritina (durante unos 3-6 meses). Máximo por 10 días, ya que a los 7-10 días se observa un incremento de los reticulocitos, y asociar vitamina C (zumo de naranja), que también mejora la absorción.
- ✓ **Hierro parenteral (intramuscular o intravenoso)** Se utiliza en caso de intolerancia oral al hierro, malabsorción (procesos inflamatorios del tubo digestivo –Crohn, colitis ulcerosa–, gastritis aguda, úlcera), pérdidas superiores a la absorción o falta de colaboración.

ANEMIA SIDEROBLASTICA

DEFINICIÓN: Alteración de la síntesis del grupo hem con depósito de hierro (por sobrecarga) en el interior de las mitocondrias formando los llamados sideroblastos en anillo (eritroblastos con depósito de hierro alrededor del núcleo). La medula ósea sufre alteraciones en la síntesis de Hb, produciendo sideroblastos (eritrocitos con depósito excesivo de hierro que toman forma de anillo) glóbulos rojos no sanos.

CARACTERÍSTICAS

- ✓ **Eritropoyesis ineficaz:** Destrucción intramedular de precursores eritropoyéticos.
- ✓ **Aumento de sideroblastos en anillo en médula ósea.**
- ✓ **Aumento del hierro en los depósitos tisulares.**

ETIOLOGÍA

- ✓ **Hereditaria**
 - **Excepcionales:** En general ligadas al cromosoma X.
- ✓ **Adquiridas.**
 - **Primarias:** Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (también llamada anemia sideroblástica), subtipo de síndrome mielodisplásico, es la más frecuente y a la que se refieren generalmente en el MIR.
 - **Secundarias:** Químicos (plomo, alcohol), fármacos (isoniacida, piracinamida, cloranfenicol), déficit de cobre.

GENES Y MUTACIONES IMPLICADAS → CLASIFICACIÓN

CONGÉNITAS

AS ligadas al cromosoma X

AS por mutaciones del gen *ALAS-2*
AS ligada al cromosoma X con ataxia (mutación del gen *ABCB7*) (SDR)

AS autosómicas recesivas

Por mutaciones de genes relacionados con proteínas de transporte mitocondrial
AS por mutación del gen *GLRX5*
AS por mutaciones en el gen *SLC25A38*
Síndrome de miopatía, acidosis láctica y AS (MLASA 1 y 2) (SDR), por mutación de los genes *PUS1* y *YARS*
AS sensible a tiamina (ASTS) (TRMA, en inglés) (SDR), por mutaciones del gen *SLAC192*
AS asociada a inmunodeficiencia B, fiebre periódica y retraso en el crecimiento (SIFD) (SDR), por mutación del gen *TRNT1*

AS esporádicas

Síndrome médula-páncreas de Pearson (SMPP), por delección en el genoma mitocondrial

ADQUIRIDAS

No clonales (secundarias y reversibles)
Fármacos: isoniazida, cloranfenicol
Alcohol, plomo
Déficit de cobre
Hipotermia
Clonales o primarias
ARSA y CRDM-T (síndromes mielodisplásicos) (ARSA-T) (síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo inclasificable)

FISIOPATOLOGÍA: Los mecanismos patogénicos de la anemia hipocroma y la retención del Fe en las mitocondrias se deben a anomalías en la síntesis intramitocondrial del hem, por dificultad en la utilización del Fe para su incorporación a la protoporfirina por déficits enzimáticos o de proteínas de transporte mitocondrial. 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 delecciones 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. A este mecanismo obedecen muchas de las anemias sideroblásticas debidas a tóxicos o fármacos. 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. Sin embargo, en muchos casos adquiridos la causa íntima de la lesión mitocondrial se desconoce. Además, es posible que en un mismo paciente intervengan varios sistemas en el origen de la lesión de la mitocondria. En este sentido, la sideroblastosis no sería más que una manifestación compartida por multitud de procesos con gravedad, etiología y evolución muy diferentes.

CUADRO CLÍNICO

- ✓ **Síndrome anémico** (desde moderado a grave). + **Hemosiderosis** + **Hepatoesplenomegalia**
- ✓ Auscultación S3 con distensión yugular
- ✓ Estertores

DIAGNÓSTICO

- ✓ **Hemograma**
 - a) **Hereditaria:** Anemia microcítica hipocromica
 - b) **Adquiridas:** Anemia normo/macocítica normocrómica

- ✓ **Metabolismo férrico:** > Hierro, saturación de la transferrina y ferritina aumentados.
- Eritropoyesis ineficaz:** Discreto ↑ de bilirrubina y LDH, ↓ haptoglobina.
- ✓ **FSP (frotis de sangre periférica):** Sideroblastos en anillo
- ✓ **Biopsia M.O:** Cuerpos de papenhemers al tincionarlas con azul de Prusia → Anemia sideroblastica

TRATAMIENTOS

- ✓ **Anemia**
 - a) Vit B6= pirodoxina → Anemia leve
 - b) EPO= Primarias que no corresponden a pirodoxina
- ✓ **Hemosiderosis establecida**
 - a) Flebotomías= hierro sérico >500ug/L (sobrecarga sérica)
 - b) Quelantes de hierro= Transfundidos frecuentemente (desferroxamina)
- ✓ **Opción curativa (existen pocos casos):** Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA →

Se producen como consecuencia del defecto en la síntesis de DNA de los eritroblastos por déficit de vitamina B12, de folato o por interferencia en su metabolismo. Estos déficits producen un enlentecimiento de la división celular de los precursores hematopoyéticos sin alterarse el desarrollo citoplasmático, por lo que las células son grandes (megaloblastosis).

ANEMIA POR DÉFICIT DE VITAMINA B12

DEFINICIÓN: Disminución de Hb + déficit de cobalamina (animal)

METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO

- **FUENTE:** Carne, pescado, huevo
- **RESERVA:** 3-6 años → Se almacena en el hígado.
- **ABSORCIÓN:** Íleon. Necesita de: - Factor intrínseco y acidez gástrica - Enzimas pancreáticas
- **CAUSA MÁS FRECUENTE:** Anemia perniciosa.

ETIOLOGÍA

1. **Déficit alimentario:** vegetarianos, ancianos (pan y té), alcoholismo, poca ingesta animales
2. **Aumento de necesidades:** embarazadas/lactantes, hipertiroidismo, neoplasias
3. **Alteraciones absorción (+ frecuente)**
 - a) **Déficit Factor intrínseco:** 1. **Anemia perniciosa** → autoinmune ataca cél. Parietales gástricas 2. **Gastrectomía parcial/total**
 - b) **Mala absorción intestinal:** resección ileal/ Crohn, esteatorrea.
 - c) **Infestaciones:** H. Pylori o parásitos (dipyllobothrium latum)
 - d) **Fármacos:** IBP, neomicina, colchicina, anticonceptivos, metotrexato, TMP-SMX
 - e) **Sx Zollinger-Ellison:** gastrinoma
 - f) **Enfer. Whipple:** infección bacteriana tropheryma whippelii irrita vellosidades e impide absorción.
 - g) **Alcohol**
 - h) **Insuficiencia pancreática exocrina:** <enzimas proteolíticas

- i) **Enf. Immerscund-Grasbeck:** Déficit congénito de receptores ileales para factor intrínseco.
4. **Alteraciones en el uso:** inactivación de vit B12 por la anestesia

CUADRO CLÍNICO: La médula ósea y el sistema nervioso compiten por la escasa vitamina que hay, por lo que nos podemos encontrar trastornos neurológicos graves con anemia leve.

- **Sx anémico + manifestaciones neurológicas**
- **Hematológicas → médula osea**
 - ✓ **Anemia, pancitopenia.**
- **Digestivas:** cambios megaloblásticos en las células de las mucosas.
 - ✓ **Glositis atrófica de Hunter:** inflamación de la mucosa lingual, depilación y sensibilidad dolorosa), malabsorción.
- **Neurológicas** (por trastorno de la mielinización en la que interviene la vitamina).
 - ✓ **Polineuropatías:** Lo más frecuente.
 - ✓ **Degeneración combinada subaguda medular (la más característica):** Cursa como un síndrome medular posterolateral (clínica de afectación de primera motoneurona junto con alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva).
 - ✓ **Demencia reversible:** Puede aparecer en fases avanzadas (descartar siempre déficit de vitamina B12 en personas con demencia).

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS)

- **Determinación de vitamina B12 sérica:** aunque los niveles pueden ser normales.
 - ✚ **Niveles normales:** 200-1200 pg/ml.
- **Aumento de ácido metilmalónico y homocisteína en plasma**
- **Confirmación:** test metabolitos = >ácido metilmalónico, >homocisteína
- **¿Anemia perniciosa?** Anticuerpos/ prueba de Schilling = confirmatoria

TRATAMIENTOS

- 1) **Causa/ etiológico**
- 2) **Vit B12 I.M + Ácido fólico V.O (de por vida):** Se observa un aumento de reticulocitos en 3-5 días y la hemoglobina se suele normalizar en 4-6 semanas. La vitamina B12 no suele pautarse por vía oral porque lo más frecuente es que la causa del déficit sea la alteración de la absorción de la misma.

ANEMIA PERNICIOSA O ENFERMEDAD DE ADDISON-BIERMER

DEFINICIÓN: Causa más frecuente de déficit de vitamina B12 en la práctica clínica. Se relaciona con una gastritis atrófica de origen autoinmune que produce un déficit de factor intrínseco que da lugar a una ausencia de absorción de la vitamina

EPIDEMIOLOGÍA: Adultos, >60 años y de razas nórdicas. Puede asociarse a enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroidea.

PATOGENÍA: Producción de autoanticuerpos contra las células parietales (los más frecuentes dan lugar a una gastritis atrófica y aclorhidria) y contra el factor intrínseco (los más específicos producen un déficit de absorción de vitamina B12). La gastritis atrófica puede llegar a producir una anemia ferropénica.

CUADRO CLÍNICO: Síndrome anémico (lento y larvado), clínica neurológica (degeneración combinada subaguda de la médula) y glositis.

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS)

- **Megaloblastosis en la médula ósea:** Normalmente no se suele realizar un aspirado de médula ósea para el diagnóstico pero, en caso de hacerlo, hay que realizarlo antes de la prueba de Schilling.
- **Nivel sérico de B12 ↓** (con ácido fólico normal).
- **Prueba de Schilling** (patrón típico): Absorción disminuida de B12 que se corrige al añadir factor intrínseco.
- **Mediante el test de Schilling:** podemos diferenciar entre anemia por malabsorción a nivel del íleon o por ausencia de factor intrínseco (FI).

TRATAMIENTOS

- Vitamina B12 intramuscular, con independencia del grado de anemia
- Las alteraciones neurológicas y la gastritis atrófica no revierten a pesar del tratamiento.
- El tratamiento se debe realizar de por vida. Es aconsejable asociar ácido fólico.

PRONÓSTICOS: La anemia perniciosa se considera una lesión preneoplásica (aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico), por lo que se debe realizar una vigilancia periódica de la mucosa gástrica (gastroscopia anual o bianual).

ANEMIA POR DÉFICIT DE FOLATO

DEFINICIÓN: <Hb por <ácido fólico.

METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO

- **FUENTE:** Vegetales, frutos secos y animales (hígado, riñones).
- **RESERVA:** 3-4 meses (déficit más frecuente).
- **ABSORCIÓN:** Duodeno y yeyuno
- El ácido fólico o folato (forma inactiva) se activa en el interior de la célula intestinal gracias a la acción de las enzimas folato reductasas, transformándose en ácido folínico o tetrahidrofólico (forma activa), que pasa a la circulación.
- **CAUSA MÁS FRECUENTE:** Alcoholismo

ETIOLOGÍA

- 1) **Disminución de aporte:** alcohólicos, dieta inadecuada, desnutrición
- 2) **Mala absorción:** enteropatías (Crohn) y fármacos (anticonvulsivos: DFH, valproato), anticonceptivos.
- 3) **Aumento necesidad:** Embarazo, niños, hematopoyesis, hiperactiva, hipertiroidismo.
- 4) **Alteraciones metabólicas:** Bloqueo de enzima folato reductasa (<activación): metotrexato, TMRSMX (Trimetoprima y sulfametoxazol)(inactiva los folatos bacterias), barbitúricos.
- 5) **Incremento pérdidas:** Hemodiálisis, enteropatías c/pérdida proteica, hepatopatía crónica.

CUADRO CLÍNICO

- 1) Igual que <B12, pero sin síntomas neurológicos (vit b12=mieliniza, ácido fólico= no mieliniza)

2) Glositis atrófica de hunter

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS)

- ✓ Anemia megaloblástica pero c/B12 normal

TRATAMIENTOS

- ✓ **Ácido fólico V.O** (1 mg/día (aunque se dan 5 mg/d) → si no responde= **I.M**)
- ✓ **Profilaxis:** Embarazo/Planificación familiar

PRONÓSTICOS

GENERALIDADES DE ANEMIA HEMOLÍTICA

DEFINICIÓN: Agrupa a un conjunto de trastornos en los que se produce una destrucción acelerada de los hematíes, con disminución de su supervivencia (<120 días).

CLASIFICACIÓN

Mecanismo: Corpusculares o intrínsecas; Extracorpúsculares o extrínsecas.

Lugar: Intravascular, Extravascular.

Duración

- ✓ **Agudas:** Ictericia, disnea, taquicardia, astenia, esplenomegalia (destrucción de globulos rojos aumentados), adinamia.
- ✓ **Crónicas:** Malformaciones óseas y alteraciones renales

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

DEFINICIÓN: Están producidas por auto-Ac dirigidos 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.

ANTICUERPOS CALIENTES

DEFINICIÓN: 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.

PERSONAS MÁS AFECTADAS: Es el tipo de anemia hemolítica autoinmune más frecuente y predomina en las mujeres y puede aparecer a cualquier edad.

ETIOLOGÍA

- ✓ **Idiopática (50-60%).**
- ✓ **Secundaria:** a síndromes linfoproliferativos (sobre todo, leucemia linfática crónica, enfermedad de Hodgkin), mieloma múltiple, colagenopatías (LES), adenocarcinomas, fármacos, colitis ulcerosa.

FISIOPATOLOGÍA: Los autoanticuerpos, de clase IgG, actúan a la temperatura corporal (37 °C) y suelen adherirse al sistema Rh del hematíe a través del complemento.

CUADRO CLÍNICO

- ✓ **Hemólisis extravascular:** Se da en el bazo y es de intensidad variable (desde hemólisis crónica a crisis hemolíticas).
- ✓ **Síndrome de Evans:** anemia hemolítica autoinmune Coombs **positiva** más trombopenia inmune.

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS)

- ✓ Prueba de la antiglobulina directa positiva (por IgG o IgG-C3b).
- ✓ En el suero del paciente también se encuentran mediante antiglobulina indirecta un anticuerpo que reacciona con todos los hematíes del panel eritrocitario.

TRATAMIENTOS

Etiológico

- ✓ **Idiopática:** Prednisona. **En casos refractarios o intolerancia a corticoides:** esplenectomía y, si fracasan ambos, dar otros inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida).
- ✓ **Secundaria:** Tratamiento de la enfermedad de base (± corticoides, esplenectomía o inmunosupresores).

Sintomático.

Anemia muy grave: transfusiones (son menos rentables de lo habitual por la acción de los anticuerpos).

ANTICUERPOS FRÍOS: Los anticuerpos fríos se unen al hematíe a temperaturas bajas (0-20 °C) y producen hemólisis intravascular.

ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTINAS (O DE LAS GLUTINAS FRÍAS)

DEFINICIÓN: La hemólisis es intravascular y está mediada por IgM policlonal o monoclonal (en las crónicas) que actúa contra antígenos del sistema Ii (Ag de la membrana), anticuerpos con capacidad aglutinante y hemolizante a temperaturas entre 0 a 20 °C. Se puede presentar de dos maneras:

➤ Aguda

- **Frecuente:** En niños y adultos jóvenes, casi siempre tras un proceso viral.
- **Manifestaciones clínicas:** Fiebre, cefalea, vómitos, diarrea, hemoglobinuria

➤ Crónica

- **Frecuente:** Principalmente se da en mayores de 70 años.
- **Manifestaciones clínicas:** Se manifiesta como una anemia moderada con ictericia y esplenomegalia. Si se exponen al frío pueden hacer crisis hemolíticas (acrocianosis, hemoglobinuria). Puede ser:
 - a) **Idiopática:** En personas de edad avanzada.
 - b) **Secundaria a neoplasia**
 - **Sistema linfoide:** Mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström.
 - **Carcinomas metastásicos:** pulmón, colon.

CUADRO CLÍNICO: 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. Puede cursar con empeoramiento durante el invierno y mejoría durante el verano.

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS): Aparición de la antiglobulina directa positiva (debida al complemento: C3d), título de crioglobulinas elevado en suero, hematíes en rouleaux por aglutinación (desaparece a temperatura ambiente).

TRATAMIENTOS

- ✓ **Pacientes sintomáticos** (corticoides u otros inmunosupresores).
- ✓ **Profilaxis:** Evitando la exposición al frío.
- ✓ **Secundaria**
 - a) **Tratar la enfermedad de base.**
 - b) **Inmunosupresores y los recambios plasmáticos:** para eliminar los anticuerpos.
 - c) **Transfusiones (poco frecuente):** los concentrados de hematíes tienen que estar lavados para eliminar anticuerpos y hay que transfundirlos lentamente a temperatura corporal (37 °C).

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA A FRIOGRE (ENFERMEDAD DE DONATH-LANDSTEINER)

DEFINICIÓN: Produce una hemólisis intravascular mediada por IgG que actúa contra el sistema P (Ag de membrana) del hematíe. La IgG se fija a los hematíes a baja temperatura (0-20 °C) y los libera a temperatura corporal (37 °C), por eso se le llama hemolisina bifásica.

ETIOLOGÍA: Se asocia a la sífilis terciaria (MIR) y a viriasis (gripe, rubéola, virus de Epstein-Barr).

CUADRO CLÍNICO: Se caracteriza por escalofríos, fiebre, dolor lumbar, cefalea, orinas oscuras (hemoglobinuria) tras exposición al frío en pacientes con antecedentes de infección vírica.

- **La forma infantil:** no requiere la exposición al frío para manifestarse. Se presenta de forma brusca pocos días después de una infección vírica, que puede haber pasado desapercibida, o de haber recibido una vacuna.

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS): El diagnóstico se establece al demostrar la presencia de hemolisinas bifásicas en el suero del paciente mediante la prueba de Donath-Landsteiner.

- Prueba de la antiglobulina directa positiva (debida a IgG).
- Los exámenes de laboratorio mostrarán los datos típicos de hemólisis intravascular y la PAD será positiva para C3.

TRATAMIENTOS

- ✓ **Forma clásica:** responde al tratamiento de la sífilis con antibióticos.
- ✓ **La forma infantil:** es autolimitada y carece de tratamiento específico.
- ✓ **Anemia grave:** Transfusión de hematíes, aunque estos se destruirán a la misma velocidad que los del paciente.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE ASOCIADA A MEDICAMENTOS

MECANISMO	INDUCCIÓN INMUNE El medicamento induce la producción de auto-Ac (generalmente IgG).	HAPTENOS El medicamento se une al hematíe. El Ac reacciona luego con el medicamento.	INMUNOCOMPLEJOS El medicamento y el Ac forman un inmunocomplejo que se deposita sobre el hematíe.
CUADRO CLÍNICO	Indistinguible de la AHAI por Ac calientes	Hemólisis extravascular	Hemólisis intravascular Insuficiencia renal aguda en el 50% de los casos
EXAMEN INMUNOHEMATOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PAD IgG: positiva ▪ PAD C3: positiva o negativa ▪ Eluido: auto-Ac IgG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCD IgG: positiva ▪ PCD C3: positiva o negativa. ▪ Eluido: negativo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCD IgG: negativa ▪ PCD C3: positiva ▪ Eluido: no procede
PRINCIPALES MEDICAMENTOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metildopa ▪ Fludarabina ▪ Procainamida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Penicilina ▪ Piperacilina ▪ Cefotetán ▪ Ceftriaxona ▪ Cefotaxima 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rifampicina ▪ Carboplatino ▪ Oxaliplatino ▪ Cimetidina ▪ Sulfametoxazol Trimetoprim ▪ Quinina ▪ Quinidina

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (Anemia hemolítica adquirida).

DEFINICIÓN: Enfermedad adquirida clonal causada por una mutación de las células hematopoyéticas (mutación del gen PIG-A). El nombre de nocturna viene de que, en un principio, se creía que las crisis sólo se producían por la noche (porque existe una tendencia a la acidosis, que activa al complemento).

CARACTERÍSTICAS

- Más frecuente en hombres de 30-50 años.
- **Hemólisis crónica intravascular:** Debida a un aumento de la sensibilidad de los hematíes al complemento; al estar disminuido o ausente un anclaje de la membrana de los hematíes, no se pueden fijar ciertas proteínas –CD55, CD59– que, en condiciones normales, inhiben la acción del complemento sobre la membrana.
- **Pancitopenia:** Por destrucción de la membrana de hematíes, leucocitos y plaquetas.
- **Episodios recurrentes de trombosis:** Por liberación de factores procoagulantes al destruirse las plaquetas.

CUADRO CLÍNICO

- ✓ **HEMÓLISIS INTRAVASCULAR**
 - Anemia, leve ictericia, hemoglobinuria, hemosiderinuria.
 - **Ferropenia:** (por pérdidas urinarias).
 - **Lesión renal:** Se produce en caso de hemoglobinuria persistente o, en episodios agudos e intensos, por necrosis tubular aguda.
 - Esplenomegalia moderada.
- ✓ **CITOPENIAS:** Pueden llevar a infecciones y hemorragias.
- ✓ **POR LAS TROMBOSIS O EMBOLIAS:** Pueden aparecer en lugares poco usuales como las venas hepáticas, porta, cerebrales o mesentérica (sospechar ante dolor abdominal sin causa aparente).

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS)

- ✓ **Citometría de flujo:** Es la prueba más fiable y de elección para el diagnóstico. Confirma la ausencia de proteínas CD55 y CD59. Permite distinguir tres poblaciones celulares según tengan déficit total, parcial o expresión normal de dichas proteínas (células HPN tipo III, tipo II y tipo I, respectivamente).
- ✓ **Otras**
 - a. Fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG).
 - b. Reticulocitos aumentados (recuerda que es típico de las anemias hemolíticas)

TRATAMIENTOS

- ✓ **Síndrome anémico:** Sales de hierro.
- ✓ **Hemólisis:** Corticoides y/o andrógenos. Prevenir y tratar de los factores desencadenantes de los brotes.
- ✓ **Pancitopenia:** Globulina antitimocítica (ATG).
- ✓ **Trombosis:** Anticoagulantes orales con trombólisis previa, si no hay contraindicación y tomar medidas preventivas en caso de situaciones de riesgo.
- ✓ **Eculizumab:** Tratamiento anticomplemento (anti-C5).
- ✓ **Trasplante de progenitores hematopoyéticos:** Es el único tratamiento curativo, ya que es la única forma de erradicar el clon patológico.

PRONÓSTICOS: La supervivencia media es de 10-15 años y la principal causa de mortalidad es la trombosis junto con la pancitopenia progresiva. Pueden evolucionar a una anemia aplásica, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda.

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES (Anemia hemolítica congénita)

DEFINICIÓN: El acúmulo de polímeros de Hb S en el interior del hematíe (falciformación) y su posterior precipitación hacen que éste pierda elasticidad y adquiera forma de hoz.

CUADRO CLÍNICO: El inicio de las manifestaciones clínicas se produce una vez pasados los 4-6 meses de vida por el efecto protector de la hemoglobina fetal durante el periodo neonatal. Se caracteriza por:

- ✓ **Síndrome anémico.**
- ✓ **Fenómenos de oclusión vascular.**

- a. **Crisis vasooclusivas (agudas):** Pueden ocurrir en hueso, mesenterio, cerebro, y ser espontáneas o secundarias (a infecciones, frío, fiebre). Producen mucho dolor y su frecuencia de aparición se relaciona con la concentración de Hb S y Hb F.
 - b. **Microinfartos (crónicos):** Suelen ser más frecuentes los infartos subclínicos, sobre todo en riñón (hipostenuria), huesos, piel (úlceras maleolares), cerebro, pulmón, corazón. Puede llegar a producirse un hipoesplenismo por infartos esplénicos repetidos, favoreciendo las infecciones por gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*).
- ✓ **Infecciones de repetición:** La principal causa es el hipoesplenismo. La sepsis neumocócica es la causa más frecuente de muerte en estos niños y también pueden tener osteomielitis, casi siempre por bacterias del género *Salmonella*. Los eritrocitos portadores de Hb S son resistentes a la infección por *P. falciparum*, que causa malaria.

DIAGNÓSTICO (CÉLULAS DIAGNÓSTICAS): Electroforesis de hemoglobinas con presencia de HbS (40%) y HbA (60%) en los casos heterocigotos o solo HbS, sin HbA en los homocigotos.

- ✓ **Frotis sanguíneo.** Células falciformes, cuerpos de Howell-Jolly (también pueden estar presentes en la asplenia (MIR 03, 111) y en las anemias megaloblásticas), cuerpos de Heinz.

TRATAMIENTOS

- ✓ **Exanguinotransfusión.**
- ✓ **Transfusión de concentrados de hematíes.**
- ✓ **Crisis vasooclusivas:** Hidratación (para evitar la falciformación), analgesia con opioides, fármacos antidrepanocíticos que aumentan la síntesis de Hb F y disminuyen la polimerización de la Hb S (hidroxiurea, butirato, azacitidina, citarabina).
- ✓ **Prevención y tratamiento precoz de las infecciones:** Vacunación contra gérmenes encapsulados.