

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Tercer semestre.

Actividad: resumen de anemias.

Fisiopatología II.

Dr. Eduardo Zebadua.

Jueves 02 de septiembre del 2021.

Anemias

Se define como la disminución de la concentración de hemoglobina, el hematocrito, y/o el número de glóbulos rojos, por debajo de los valores considerados normales para la edad, el género y la altura a la que se habitúa.

ANEMIAS MICROCÍTICAS.

Se caracteriza por la producción de glóbulos rojos más pequeños de lo normal. El tamaño pequeño de estas células se debe a la disminución de la producción de hemoglobina, el principal componente de los eritrocitos.

Anemia ferropénica.

Es la etapa final de la disminución en el contenido del hierro total en el organismo. Se puede originar por diferentes motivos: 1) nutricional, debida a una disminución en el aporte de hierro en la dieta, que representa la causa más común en poblaciones de bajo nivel económico; 2) cuando el aporte de hierro en la dieta es el adecuado, se puede ocasionar por la pérdida crónica de sangre en la mujer durante la menstruación y durante el embarazo, o en periodo de lactancia; 3) en la infancia ocurre fisiológicamente un aumento en las demandas del mineral; 4) en los adultos el sangrado por el tubo digestivo es causa frecuente.

Como se mencionó, la AF es la última fase de la deficiencia de hierro; antes ocurre una fase llamada prelatente donde hay una disminución del mineral almacenado, lo que se refleja en una concentración disminuida de ferritina sérica; si no se corrige la deficiencia, ocurre la fase latente, en la que se produce una reducción en el hierro sérico y en la saturación de la transferina, sin anemia, para por último manifestarse la fase final de la deficiencia, es decir, la AF.

DIAGNOSTICO.

La biometría señala, además de la reducción en la concentración de hemoglobina, hipocromía y microcitosis; es también un dato de aparición temprana el aumento del valor porcentual de amplitud en la distribución del tamaño del eritrocito. La mejor prueba para confirmar el diagnóstico de deficiencia de hierro no complicada es la determinación de la ferritina sérica. Todos los pacientes con deficiencia de hierro, sin importar la etapa en que se

encuentren, tienen una disminución considerable en el hierro almacenado, que se refleja en un valor de la ferritina sérica inferior al normal para edad y género. Las cifras normales en el varón son de 15 a 300 $\mu\text{g/L}$, con una medida de 100 $\mu\text{g/L}$; en la mujer adulta, los valores correspondientes son de 15 a 200 $\mu\text{g/L}$, con una medida de 30 $\mu\text{g/L}$, en tanto que en los niños son de 30 a 140 $\mu\text{g/L}$.

Muchas veces es posible llevar a cabo una prueba terapéutica con hierro en la cual un paciente con alta sospecha de deficiencia de hierro por su historia clínica y los resultados de la biometría hemática recibe una dosis terapéutica de hierro oral; después de siete a 10 días con este tratamiento se repite la determinación de porcentaje de reticulocitos, aumentando la confirmación del diagnóstico, por lo que debe continuarse con el tratamiento hasta reposición total del déficit estimado de hierro, incluido el necesario para la saturación de los depósitos vacíos de hierro, 3 a 6 meses después de normalizarse las cifras de hemoglobina.

En la biometría de los pacientes con AF, los leucocitos y su diferencial son normales y la cuenta de plaquetas puede ser normal; sin embargo, con frecuencia esta última se encuentra incrementada de manera reactiva, sobre todo en los niños, en quienes la deficiencia de hierro es la principal causa de trombocitosis.

Anemia sideroblástica.

Las anemias sideroblásticas son un grupo heterogéneo de desórdenes que se caracterizan por presentar una alteración en la síntesis del grupo Hem y sideroblastos en anillo en la médula ósea. El grupo Hem es importante para muchas enzimas mitocondriales, y también es un componente integral de la hemoglobina, donde cumple funciones tanto estructurales como funcionales. También modula la transcripción de mRNA de la globina.

En las anemias sideroblásticas se produce una acumulación de hierro amorfo en las mitocondrias de los eritroblastos de la médula ósea, en forma de fosfato férrico e hidróxido de hierro, llamándose a estas células sideroblastos en anillo.

Las anemias sideroblásticas se caracterizan por presentar en la médula ósea, una eritropoyesis inefectiva y una hiperplasia eritroide acompañada con un recuento normal o levemente aumentado de reticulocitos. En sangre periférica, los glóbulos rojos son mayoritariamente microcíticos hipocromos, pero pueden presentarse como normocíticos normocromos; el hecho de que puedan tener un grado de hipocromía proporciona una evidencia de una síntesis alterada de hemoglobina.

Otra característica importante es la sobrecarga hierro; sin embargo, la causa de ésta es todavía confusa. Se ha establecido que la eritropoyesis inefectiva está asociada con un aumento de la absorción intestinal de hierro, y así contribuye a la sobrecarga.

Hay varios mecanismos que producen una síntesis defectuosa del Hem y se reflejan en diversas formas de anemias sideroblásticas. Estas se clasifican en dos grupos: Anemias sideroblásticas hereditarias y anemias sideroblásticas adquiridas, siendo estas últimas más comunes.

Desde el punto de vista clínico los pacientes se caracterizan por presentar síndrome anémico y además visceromegalia y arritmia cardiaca y en cuanto a parámetros de laboratorio, generalmente presentan: Hemoglobina disminuida (menor a 10 g/dL), CHCM disminuida (hipocromia), Hierro sérico aumentado, TIBC normal o disminuida, Saturación de transferrina aumentada, Hemosiderina medular aumentada y Presencia de sideroblastos en anillo.

Talasemias

Son anomalías cuantitativas en la síntesis de las diferentes cadenas que integran la hemoglobina. Las talasemias conservan la composición estructural de la molécula de la hemoglobina, pero existe una síntesis defectuosa de las cadenas globínicas del tetrámero de la hemoglobina.

Las talasemias se clasifican según el nombre, o nombres, de la cadena, o cadenas, de globina cuya síntesis se encuentra disminuida. De este modo, hay talasemias α , β , δ , δ/β y $\gamma/\delta/\beta$.

Los términos talasemia “mayor”, “menor”, “intermedia” y “mínima” se utilizan para indicar la gravedad clínica, y no necesariamente su carácter hereditario homocigoto y heterocigoto.

Es recomendable, a fin de evitar confusiones, utilizar estos últimos términos para designar su importancia clínica. Para fines prácticos, los síndromes talasémicos se subdividen en dos principales categorías: talasemias α y talasemias β según la cadena de globina que se encuentre afectada.

ANEMIAS NORMOCÍTICAS

Regenerativas

Las anemias regenerativas son aquellas en que existe pérdida de GR por hemorragia o por hemólisis (intravascular o extravascular). Son anemias de causa periférica; la médula ósea intenta compensar la anemia aumentando la

producción de hematíes, por lo cual el recuento de reticulocitos aumenta (IPR: > 3).

❖ *Intrínsecas*

➤ Defectos de membrana.

▪ Esferocitosis hereditaria.

Es un trastorno hemolítico familiar caracterizado por anemia, ictericia intermitente, esplenomegalia y respuesta a la esplenectomía. Caracterizado por la presencia de eritrocitos esféricos en el frotis de sangre periférica y una fragilidad osmótica aumentada. Hay una alteración en alguna de las proteínas de la membrana y el citoesqueleto eritrocitario que puede ser de naturaleza cuantitativa o cualitativa. Las proteínas disfuncionales son la espectrina, la ankirina, la banda 3 y la proteína 4.2 del citoesqueleto eritrocitario.

La hemólisis resulta de un eritrocito intrínsecamente anormal al pasar por un bazo intacto; el defecto intrínseco reside en un citoesqueleto eritrocitario anormal por un defecto cualitativo o cuantitativo, la mayoría de las veces en la espectrina, que es la proteína que fija el citoesqueleto a la membrana del glóbulo rojo. Asimismo, se han identificado otros defectos, como una ankirina funcional o estructuralmente inestable, que determina una interacción defectuosa entre ésta y la espectrina, o la banda 3, causantes de una inestabilidad de la membrana del glóbulo rojo que ocasiona la enfermedad hemolítica. La característica es una pérdida del área de superficie debida a la pérdida de microvesículas eritrocitarias mediada por el bazo y acelerada por el estrés metabólico, causante de un aumento relativo de la hemoglobina que altera la relación superficie/volumen, lo que origina un eritrocito rígido e indeformable, incapaz de sobrevivir al paso por los sinusoides esplénicos, donde es finalmente atrapado y destruido.

DIAGNOSTICO.

Cuando hay una historia clínica y datos físicos típicos, con esferocitos presentes en la sangre periférica y una prueba de la antiglobulina humana o de Coombs directa negativa, no son necesarias pruebas adicionales de laboratorio para establecer el diagnóstico.

En el cuadro clásico, la anemia es moderada, la concentración media de hemoglobina globular (CMHG) está incrementada, el volumen globular medio (VGM) es por lo común normal o bajo cuando el cuadro es muy grave, y el recuento de reticulocitos se halla entre 5 y 20%. En el frotis de sangre periférica se observan policromatofilia,

poiquilocitosis y anisocitosis, con o sin esferocitos, los cuales aparecen sobreteñidos y sin la palidez central del eritrocito normal.

La bilirrubina indirecta se encuentra aumentada y la haptoglobina, una alfa globulina cuya misión es captar la hemoglobina libre en el plasma, está ausente o en bajas concentraciones. La médula ósea presenta hiperplasia eritroide.

La prueba de fragilidad osmótica es importante para corroborar el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, aunque tiene una baja sensibilidad. Esta prueba mide la esfericidad del glóbulo rojo, ya que la baja relación entre el área de superficie de la membrana y el volumen de la hemoglobina hace que los esferocitos se rompan al entrar pequeñas cantidades de agua cuando se colocan en soluciones hipotónicas.

- Eliptocitosis hereditaria

La eliptocitosis congénita hereditaria corresponde a otra alteración de la membrana, presentando el eritrocito una forma oval, elíptica o alargada en la sangre periférica, transmitiéndose como carácter autosómico dominante.

El principal defecto de la eliptocitosis es la fragilidad del esqueleto de la membrana del Eritrocito, debido a déficit de alfa y beta espectrina, proteína 4.1 y glicoforina (GPC). Todas ellas tienen, efectos comunes sobre la membrana eritrocitaria, que impiden que los dímeros de espectrina puedan asociarse para formar tetrámeros (defecto de tipo horizontal), con lo que el eritrocito pierde su capacidad para recuperar su forma normal, después de la deformación longitudinal a través del capilar.

La integridad de la espectrina es crítica para la integridad de la membrana y por lo tanto para la forma del eritrocito. El defecto estructural y funcional de la proteína 4.1 interrumpe el contacto de la espectrina-actina en el esqueleto de la membrana.

- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Es una enfermedad clonal adquirida de la célula madre que se caracteriza por hemólisis intravascular, accidentes trombóticos y falla de la médula ósea. Es provocada por una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X.

La mutación ocurre en las células pluripotenciales hematopoyéticas y origina una deficiencia parcial o total de la proteína PIG-A con la consecuente alteración en la síntesis del GPI de fijación; como resultado, una parte de las células sanguíneas resulta deficiente en todas las proteínas ligadas al GPI.

Tiene importancia clínica por sus expresiones disminuidas o ausentes: 1) el factor acelerador de la degradación (DAF, CD55), 2) la proteína integral de la membrana que interviene en el control de la activación del complemento en la superficie celular. 3) Inhibidor de la lisis reactiva de la membrana (ILRM, CD59), otro factor escaso en la HPN, más importante que el DAF en la protección del eritrocito contra la acción lítica del complemento. 4) CD16 (receptor FcγIIIa), 5) receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPAR), 6) CDw52, 7) factor de restricción homóloga/C8bp.

La expresión clínica de la enfermedad depende del tipo de proteína de membrana que falta y del grado en que se encuentre alterada su función.

DIAGNOSTICO.

En general, la anemia es grave, con cifras de hemoglobina inferiores a 6.0 g/dl; la leucopenia y la trombocitopenia son comunes, aunque la supervivencia y la función plaquetaria son normales. Por otra parte, hay signos de hemólisis, como incremento de la cifra de reticulocitos, policromatofilia, aumento de la LDH y de la bilirrubina no conjugada, y descenso de la cifra de haptoglobina. Asimismo, hay ferropenia por hemosiderinuria crónica.

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.

- Prueba serológica: El diagnóstico de la HPN se basa en pruebas serológicas especiales que detectan la sensibilidad de los glóbulos rojos a la lisis mediada por concentraciones mínimas de complemento.
- Prueba de Ham: Se basa en la susceptibilidad de los eritrocitos HPN a la lisis en suero humano acidificado; se considera la prueba diagnóstica cuando resulta positiva, comparada con el control respectivo a base de eritrocitos de individuos sanos.
- Prueba de citofluorometría: La demostración, empleando anticuerpos monoclonales, de la ausencia de las proteínas de membrana ligadas al GPI (CD55 y CD59) sobre los glóbulos rojos y/o granulocitos por medio de la citometría de flujo, es el mejor método de diagnosticar la HPN. Este método es sensible y específico, y proporciona información sobre la proporción de poblaciones celulares anormales.

➤ Anormalidades de hemoglobina

- Anemia de células falciformes (anemia drepanocítica y rasgo drepanocítico)

Es un grupo de trastornos hereditarios de los glóbulos rojos. Si la tiene, hay un problema con su hemoglobina. En la enfermedad de células falciformes, la hemoglobina tiene forma de barras rígidas dentro de los glóbulos rojos. Las células en forma de hoz no son flexibles y no pueden cambiar de forma fácilmente. Muchas de ellas se rompen al moverse a través de sus vasos sanguíneos. Las células falciformes por lo general solo duran de 10 a 20 días, en lugar de los 90 a 120 días normales. Su cuerpo puede tener problemas para crear suficientes células nuevas para reemplazar las que perdió. Por ello, es posible que no tenga suficientes glóbulos rojos.

La causa de enfermedad de células falciformes es un gen anormal, llamado gen drepanocítico. Las personas con la enfermedad nacen con dos genes de células falciformes, uno de cada progenitor. Las personas con rasgo de células falciformes generalmente son saludables, pero pueden transmitir el gen defectuoso a sus hijos

DIAGNOSTICO.

Una prueba de sangre puede mostrar si tiene enfermedad de células falciformes o rasgo drepanocítico. En la actualidad, todos los estados del país examinan a los recién nacidos como parte de sus programas de detección, por lo que el tratamiento puede comenzar temprano.

Las personas que están pensando en tener hijos pueden hacerse la prueba para averiguar qué tan probable es que sus hijos tengan enfermedad de células falciformes. Los médicos también pueden diagnosticar enfermedad de células falciformes antes de que nazca un bebé. La prueba usa una muestra de líquido amniótico o tejido extraído de la placenta.

- Deficiencia de enzimas

- Deficiencia de G6PD

La deficiencia de G6PD constituye el defecto metabólico del eritrocito más común del mundo; esta enzima cataliza el primer paso de la glucólisis por la vía de la pentosa-fosfato, cuya función esencial es la reducción de NAD⁺ a NADPH, necesario para que el glutatión oxidado pase a su estado reducido, que resulta fundamental para la detoxificación del peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos. El gen de la G6PD se localiza en el cromosoma X, y de este modo su deficiencia se expresa de manera completa en el varón; por lo anterior, las mujeres son heterocigotas y clínicamente normales. Cuando una

mujer expresa con toda precisión el defecto se debe a la herencia de dos genes mutantes, un fenómeno raro.

En la deficiencia de G6PD, el eritrocito no puede generar suficiente NADPH ni GSH; este último se requiere para la reducción del peróxido de hidrógeno y los radicales libres generados en pequeña cantidad durante el metabolismo normal del eritrocito, y en grandes cantidades como resultado del metabolismo de ciertos fármacos.

Como consecuencia del agotamiento del glutatión reducido (NADPH), se acumula glutatión oxidado (NADP) en el interior del eritrocito, formando complejos insolubles de globina que se desnaturaliza y forma masas que se fijan a la membrana del mismo. Estas masas constituyen los cuerpos de Heinz, formados por la hemoglobina desnaturalizada, que al modificar la elasticidad de la membrana impiden que el eritrocito se deforme, lo cual hace que quede atrapado en el bazo y el hígado, de donde son eliminados por los macrófagos. La hemólisis es más probablemente el resultado de la rigidez de la membrana y es sobre todo extravascular, aunque la lesión de la membrana puede ser de tal magnitud que origine crisis de hemólisis intravascular, acompañados de hemoglobinemia y hemoglobinuria.

DIAGNOSTICO.

Se requiere una espera de cuando menos ocho semanas para realizar las pruebas de laboratorio de manera confiable, ya que los niveles enzimáticos más altos de los eritrocitos jóvenes y los reticulocitos podrían dar un resultado equivocadamente negativo.

- Deficiencia de Piruvato Cinasa

La PK es la enzima que cataliza una de las etapas más importantes de la glucólisis transformando el fosofenolpiruvato (PEP) a piruvato, proceso en que se produce una molécula de ATP.

La síntesis de las enzimas eritrocitarias (PK-R) y hepática (PK-L) está regulada por un mecanismo de escisión y empalme (“splicing”) alternativo a partir del gen PK-LR localizado en el cromosoma 1 y por el cual, el mRNA de la enzima PK-R difiere del de la enzima PK-L en la lectura de los exones 1 y 2, respectivamente.

El déficit congénito de PK se transmite con carácter autosómico recesivo. A medida a que un glóbulo rojo deficiente de P-K envejece hay una progresiva reducción de la glicólisis que va en paralelo a la gradual degradación de la enzima lo que lleva a una depleción de ATP y a hemólisis. Se observa un acúmulo de productos glicolíticos intermedios proximales al déficit enzimático en la mayoría de los

casos como es el 2,3 difosfoglicerato o el 3 fosfoglicerato lo que ayuda a confirmar el diagnóstico.

La herencia es de transmisión autosómica recesiva y la enfermedad la presentan los homocigotos y los heterocigotos compuestos.

DIAGNOSTICO.

Hematología. Hemoglobina entre 6 a 12 g/dl, reticulocitosis, moderada macrocitosis (VCM: 98-105 fl), disminución de la vida media eritrocitaria, equinocitosis ausencia de esferocitos circulantes y fragilidad osmótica normal.

Bioquímica. Moderada bilirrubinemia conjugada aumento de 2,3 DPG y PEP, y disminución de haptoglobina, ATP, lactato y piruvato.

Para el diagnóstico definitivo existen técnicas como: ensayo enzimático cuantitativo que es la medida de la actividad enzimática en el hemolizado en UI por gramo de hemoglobina (rango normal: 11.1-18.9 UI/gHb), prueba de fluorescencia y autohemólisis. Finalmente, la determinación de las distintas mutaciones de PK-R se realiza a través de técnicas moleculares.

❖ *Extrínsecas*

➤ Hemorragias >1 semana

Si una pequeña hemorragia perdura durante mucho tiempo, puede perderse una cantidad significativa de sangre. Esta hemorragia gradual se produce en trastornos frecuentes, como úlceras de estómago o intestino delgado, diverticulosis, pólipos en el intestino grueso, o cáncer del intestino grueso. Otras causas de hemorragia crónica son los tumores de riñón o tumores de vejiga, que causan pérdidas de sangre al orinar, y las pérdidas menstruales abundantes

Cuando la pérdida de sangre es más lenta (durante varias semanas o más tiempo), la pérdida de hasta dos tercios del volumen sanguíneo puede causar solo cansancio y debilidad, o incluso puede no causar ningún síntoma si la persona se hidrata apropiadamente.

DIAGNOSTICO.

Cuando la persona describe síntomas de anemia, ha notado pérdida de sangre, o ambas cosas, el médico solicita análisis de sangre. Las heces y la orina se analizan en algunos casos para detectar la presencia de sangre e identificar el punto de procedencia de la hemorragia.

En algunos casos es necesario realizar una endoscopia o pruebas de diagnóstico por la imagen para localizar el origen de una hemorragia.

➤ Anemias hemolíticas inmunes

Son un grupo de anemias hemolíticas adquiridas, que se producen por una disminución en la vida media de los glóbulos rojos como consecuencia del aumento de la destrucción celular a nivel periférico. La destrucción inmune de los eritrocitos se inicia con la unión de anticuerpos de clase IgG o IgM a proteínas o carbohidratos ubicados en la membrana celular. La destrucción de los eritrocitos puede suceder a nivel intravascular o extravascular, dependiendo si ella ocurre en el torrente circulatorio o fuera de él, respectivamente.

El sistema inmune puede atacar a los eritrocitos como consecuencia de un proceso autoinmune o aloinmune, lo que permite clasificar a las AHI en tres grandes categorías: Anemias hemolíticas autoinmunes, Anemias hemolíticas aloinmunes y Anemias Inducidas por fármacos.

➤ Anemia hemolitica macro y microangiopáticas

La anemia microangiopática es una hemólisis intravascular causada por fuerza de cizallamiento o turbulencia excesivas en la circulación. El cizallamiento excesivo o la turbulencia en la circulación daña los glóbulos rojos en la sangre periférica, lo que conduce a la formación de eritrocitos fragmentados llamados esquistocitos. Los esquistocitos en el frotis periférico confirman el diagnóstico. Los esquistocitos causan una alta dispersión de la curva de distribución eritrocítica, que refleja la anisocitosis.

La anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por la fragmentación de eritrocitos como resultado de lesiones microvasculares, así como por dispositivos mecánicos. Las causas de la hemólisis por fragmentación incluyen: coagulación intravascular diseminada, purpura trombocitopenia idiopatia, síncrome urémico hemolítico.

➤ Malaria

Los parásitos de la malaria acceden al torrente circulatorio tras la picadura infecciosa de un mosquito e infectan los glóbulos rojos. Cuando el ciclo de la infección acaba, los glóbulos rojos se rompen. El proceso reduce la cantidad de glóbulos rojos y, en su fase más grave, puede provocar anemia grave.

DIAGNOSTICO.

El reconocimiento temprano de la anemia es crítico para la prevención de sus efectos deletéreos. A pesar que todas las especies de *Plasmodium* que afectan al hombre pueden inducir algún grado de anemia, el *P. falciparum* es causante de prácticamente la totalidad de los casos de anemia severa. El tipo de anemia que se presenta en la malaria es sobre

todo de tipo normocítica, normocrómica con una inadecuada respuesta de reticulocitos:

La OMS ha definido los criterios de diagnóstico de anemia severa en la malaria como una reducción en la concentración de hemoglobina (Hb) a valores <5 g/dl, una concentración de hematocrito (Hcto) $<15\%$, en presencia de una parasitemia por *P. falciparum* $>10,000/\text{ml}$ y un extendido de sangre normocítico. Sin embargo, durante el embarazo, aún niveles de Hb de 7 g/dl se han asociado con alto riesgo de complicaciones principalmente durante el tercer trimestre y la etapa perinatal. A este proceso, probablemente contribuya el que esta especie de parásito tiene la capacidad de invadir eritrocitos de cualquier edad, lo que le permite desarrollar parasitemias más elevadas que las otras especies específicas del ser humano. Sin embargo, muchos estudios han mostrado que el nivel de parasitemia no necesariamente se relaciona con el grado de anemia, y que con frecuencia se observan cuadros severos de anemia con parasitemias bajas y viceversa.

Se han informado casos de anemia asociada con *P. vivax* en infecciones naturales en seres humanos^{24,15} y en infecciones experimentales de primates, donde es frecuente observar grados significativos de anemia, a pesar que el *P. vivax* tiene predilección por células inmaduras (reticulocitos) que se encuentran en un bajo porcentaje en la circulación. Así, los criterios de diagnóstico de la OMS tienen alta especificidad, pero baja sensibilidad y deben ser utilizados a la luz de información complementaria. Por tanto, el diagnóstico definitivo de anemia depende de una evaluación clínica exhaustiva que incluya además de los aspectos mencionados, una determinación del compromiso hemodinámico real del paciente.

Arregenerativas

En estas anemias la médula ósea es incapaz de producir GR en forma adecuada para compensar la anemia, ya sea por un defecto de la misma o por falta de nutrientes (hierro, vitamina B₁₂, etc.). En este tipo de anemias la cifra de reticulocitos es normal o disminuida y el IPR es menor a 2, indicando que el origen de la anemia es a nivel central (médula ósea).

❖ *Hemorragia <1 semana.*

La anemia por un cuadro de hemorragia aguda produce una reducción de la capacidad transportadora de oxígeno junto a una disminución del volumen intravascular, generando hipoxia e hipovolemia. La hipovolemia lleva a hipotensión arterial lo que es detectado por receptores en el bulbo carotideo,

arco aórtico y corazón. Estos transmiten impulsos a través de fibras aferentes del vago y nervio glossofaríngeo hacia la corteza cerebral, médula oblongada y pituitaria.

En la médula, la actividad del sistema autónomo simpático se incrementa produciendo norepinefrina en terminales nerviosos y además epinefrina en médula adrenal. También se produce aumento de la secreción de hormona antidiurética a nivel de la pituitaria lo que incrementa la reabsorción de agua en túbulos renales.

La disminución de la perfusión renal permite la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares en las arteriolas aferentes, lo que estimula la producción de angiotensina I la cual es convertida a angiotensina II por enzimas convertidoras.

La angiotensina II produce contracción de la musculatura lisa arteriolar y además estimula la producción de aldosterona. Esta aumenta la reabsorción de sodio desde el túbulo proximal, lo que lleva a aumento del volumen intravascular.

El tono venoso aumentado permite mejorar la precarga y el volumen diastólico final y con ello incrementar el volumen expulsivo.

Entonces, en este estado de hipoxia hipovolémica (hemorragia aguda) el incremento en el tono venoso por la descarga simpática permite dominar en la etapa inicial el efecto vasodilatador de la hipoxia, sin embargo, si no se corrige la hipovolemia esta vasoconstricción mantenida llevará a hipoxia tisular por hipoperfusión, luego “shock”, falla multiorgánica y eventualmente la muerte del paciente.

❖ *Anemia de enfermedades crónicas.*

Se define como aquella anemia asociada a enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas, neoplásicas o a grandes traumatismos. En general su severidad es proporcional a la enfermedad de base.

La AEC es primariamente una anemia debida a una falla en la producción eritrocitaria, que se acompaña de una alteración del metabolismo del hierro en que destaca la coexistencia de una hipoferremia con depósitos de hierro normal o aumentado.

En la patogenia de la AEC participan algunas citoquinas y la eritropoyetina. En la AEC existen profundas alteraciones del metabolismo del hierro. Existe un bloqueo en la entrega de hierro por el sistema retículoendotelial y una menor absorción intestinal de este mineral lo que produciría una deficiencia de hierro funcional que limita la eritropoyesis. Estas alteraciones están mediadas por algunas citoquinas Las citoquinas y proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro como HFE, hepcidina, etc.

La vida media del glóbulo rojo en la AEC está leve a moderadamente disminuida.

Habitualmente es asintomática y de evolución estable en el tiempo en el caso de la AEC. Los exámenes de laboratorio, además de la anemia muestran un VCM normal o disminuido, hipoferremia, transferrina disminuida, saturación de la transferrina disminuida o normal, protoporfirina libre eritrocitaria aumentada y receptor de transferrina sérico normal y ferritina sérica aumentada. Este cuadro de laboratorio es muy parecido a la anemia ferropriva con la diferencia de que en la anemia ferropriva los niveles séricos de receptor de transferrina están aumentados y la ferritina sérica está disminuida.

Por otra parte, en la EAC o infección aguda existe un aumento de la proteína de fase aguda y VHS lo que no ocurre en la anemia ferropriva.

❖ *Anemia aplásica*

Se caracteriza por pancitopenia y desaparición o notable disminución de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea, en la cual el tejido hematopoyético es sustituido por tejido graso.

Los agentes causales participantes en el origen de la aplasia medular son extensos. En muchos casos, el origen puede ser un defecto primario en la célula madre o un proceso autoinmune que la afecta.

La médula ósea hipocelular puede ser el resultado de una destrucción de la célula madre hematopoyética por algún agente o sustancia tóxica o por suspensión de la proliferación y maduración de la célula madre hematopoyética totipotencial por un mecanismo autoinmune mediado por los linfocitos T.

Bajo estas consideraciones patogénicas se fundamenta el uso de agentes inmunosupresores como globulina antitimocito, en el tratamiento de esta enfermedad, así como factores estimuladores de colonias de granulocitos y trasplante de células hematoprogenitoras. Es posible que a la larga los dos mecanismos operen en un mismo paciente.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico se establece con los resultados de la biometría hemática que demuestra una disminución en las tres líneas celulares (pancitopenia), la biopsia de médula ósea que muestra hipocelularidad (menos del 30% de la normal) y la ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalias, además de una prueba de Ham negativa, que descartan la posibilidad de una hemoglobinuria paroxística nocturna.

❖ *Enfermedad renal*

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC), que aumenta conforme disminuye el filtrado glomerular,

precisando tratamiento en muchos casos desde los estadios 3 y 4. Suele ser de tipo normocítico y normocrómico, con un recuento normal de reticulocitos, y bien tolerada hasta fases avanzadas de la ERC.

La causa principal de la anemia asociada a la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO) por el riñón, de modo que, aunque los niveles séricos de esta hormona son similares a los de la población general, están desproporcionadamente bajos para el nivel de hemoglobina que presentan.

La EPO es una glicoproteína, con un PM de 30.400 daltons, que se produce en las células endoteliales de los capilares peritubulares, en respuesta a la hipoxia. En la médula ósea, estimula la serie hematopoyética a distintos niveles del proceso de maduración del eritrocito. Es importante destacar la ferropenia como un frecuente factor asociado a la disminución de la EPO, especialmente en casos con tratamiento antiagregante o anticoagulante.

DIAGNOSTICO.

La anemia asociada a la ERC es habitualmente normocítica y normocrómica y sin ferropenia (ferritina > 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina [IST] > 20%). Si no es así, deben sospecharse otras causas de anemia.

Debe recordarse que el diagnóstico de anemia de causa renal es un diagnóstico de exclusión, es decir, cuando un paciente presenta ERC y anemia y se han excluido otras causas.

ANEMIAS MACROCÍTICAS

Megaloblásticas.

La anemia macrocítica se deriva de la deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico. La deficiencia de esta vitamina causa trastornos de la división celular en la médula ósea y otros tejidos que requieren división celular frecuente, como epitelios. Los cambios en la división celular se explican por la alteración de la síntesis del ADN, ya que el folato y la vitamina B₁₂ son necesarios para la correcta formación y duplicación de ADN. La división celular alterada y lenta produce que el núcleo y el citoplasma celular pierdan su sincronía normal, lo cual por último permite la maduración de células más grandes en especial los eritrocitos.

La insuficiencia de dichas vitaminas altera la producción de células en la médula ósea, y causa asincronía en la maduración de la célula, diseritropoyesis y gigantismo celular en la médula ósea y la sangre periférica, lo cual explica el término “anemia megaloblastica” y “macrocitosis” de los eritrocitos. La formación de hemoglobina en el citoplasma de los eritroblastos se mantiene normal.

❖ *Déficit de Folato*

Los folatos son compuestos que derivan del ácido fólico y que el organismo humano no puede sintetizar. Son absorbidos en el intestino delgado y en especial en el yeyuno. Una vez dentro de la célula se convierte en poliglutamatos. Las necesidades diarias oscilan entre 50 y 100 μg y aumenta durante el crecimiento y el embarazo. La absorción y utilización, o ambas, pueden ser afectadas por el alcohol y diversos medicamentos. Las reservas duran de tres a seis y se encuentran en el hígado.

Las principales causas de la deficiencia son las siguientes: 1) exceso en la demanda: hemolisis crónica, embarazo y crecimiento. 2) mala absorción o utilización: medicamentos, alcoholismo y enteritis crónica.

❖ *Déficit de Vitamina B₁₂(Cianocobalamina)*

La vitamina B₁₂ es un grupo de compuestos denominados cobalaminas, que son sintetizados en la naturaleza por diversos microorganismos. Es una vitamina que se encuentra sobre todo en la carne y los lácteos, por lo que una dieta estrictamente vegetariana puede dar origen a su deficiencia y anemia. Su absorción requiere del factor intrínseco producido por las células parietales del estómago. Las demandas diarias de B₁₂ son mínimas, tan solo de 1 a 2 μg , por lo que las reservas hepáticas duran varios años.

Las principales causas son: 1) anemia perniciosa, 2) gastrectomía, 3) resección de íleon terminal. Síndrome de asa ciega. 4) infestación por la tenia del pescado, 5) familiar (juvenil o hereditaria), y 6) hipotilid intestinal, como en la amiloidosis.

DIAGNOSTICO.

Primero se debe investigar si realmente hay anemia megaloblastica; el segundo paso es decidir si la causa es por deficiencia de B₁₂ o folatos, por último, se debe buscar el origen de la deficiencia, desde una simple mala alimentación hasta una anemia perniciosa, etc.

El diagnostico se basa en encontrar pancitopenia moderada, macrocitosis oval con un volumen globular medio (VGM), por lo general superior a 115 femtolitros (fl) y que puede llegar a un valor entre 120 y 140 fl, hiperbilirrubina indirecta moderadas y un gran aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL) en el suero.

El estudio de la medula ósea confirma el diagnostico, ya que se encuentra una medula muy hiper celular, con displasia y gigantismo celular marcado, en la que es notable el predominio de eritoblastos basófilos y bandas gigantes.

En el frotis de la sangre periférica se aprecian macrocitosis oval y macropolicitos polisegmentados, además de leucopenia y trombocitopenia moderada. En casos más graves se aprecian punteado basófilo de los eritrocitos y la presencia de residuos nucleares en los mismos, en la forma de anillos de Cabot y cuerpos de Howell-Jolly. Para clasificar la anemia es necesario recurrir a la historia clínica.

No Megaloblásticas.

❖ *Enfermedad hepática*

A nivel hematológico la anemia puede ocurrir debido a la deficiencia de folato, por anemia hemolítica (se observa un cuadro específico en la enfermedad hepática alcohólica grave) y por hiperesplenismo. En pacientes con cirrosis puede haber pancitopenia (debido a hiperesplenismo en relación con la hipertensión portal), alteración de la coagulación, coagulación intravascular diseminada y hemosiderosis.

DIAGNOSTICO.

Hemograma: trombocitopenia (a veces es la primera y única manifestación analítica de la cirrosis hepática), anemia (es muy frecuente y generalmente macrocítica), leucopenia.

❖ *Alcoholismo.*

La anemia es causa común en alcohólicos. De éstas las de mayor frecuencia son la anemia megaloblástica y la anemia sideroblástica.

Se ha comprobado una disminución dentro de la capacidad de transformación de la piridoxina en fosfato de piridoxal, la forma activa de la vitamina B₆, como consecuencia de una inhibición de la actividad de la piridoxal fosfoquinasa eritrocitaria.

Es importante destacar que muchas veces en los pacientes alcohólicos a la anemia sideroblástica se asocia la anemia de las enfermedades crónicas por tuberculosis, enfermedades malignas o falla renal muy frecuentes en esta población.

La ingestión de alcohol junto a una dieta inadecuada lleve probablemente al desarrollo de anemia sideroblástica y hemosiderosis cuya patogénesis aún no está establecida y dentro de los factores probables incluimos: efecto tóxico del alcohol en uno o más pasos de la síntesis del Hem y asociación con un estado nutricional deficiente que conlleva a una depleción de fosfato de piridoxal y el catabolismo acelerado causado por el acetaldehído, la enfermedad hepática o ambas

❖ *Reticulocitosis*

Es el aumento eritropoyesis, se da en respuesta a hemorragia, anemias hemolíticas, tratamiento de anemias nutricionales, anemia megaloblástica, en ciertos tipos de cáncer, por drogas y esplenectomía.

❖ *Fármacos*

Los medicamentos pueden causar diversos efectos colaterales, dentro de los cuales está el inducir producción anormal de anticuerpos que provocan la destrucción inmune de glóbulos rojos y otras células.

Se han descrito tres mecanismos principales por los cuales las drogas logran inducir la formación de los anticuerpos asociados a AHAI, (a) Mecanismo de adsorción de la droga o hapteno (b) Mecanismo de complejo inmune; c) Mecanismo de autoanticuerpos.

Recientemente se ha propuesto que todas las citopenias inmunes inducidas por drogas se inician con la interacción de la droga o alguno de sus metabolitos, con componentes de la membrana del glóbulo rojo lo que lleva a la formación de una estructura antigénica que produce anticuerpos dependientes o independientes de la droga