



## **Mi Universidad**

*Nombre del Alumno: Leticia Desiree Morales Aguilar*

*Nombre del tema: Anemias*

*Nombre de la Materia: Medicina interna*

*Nombre del profesor: Miguel Basilio Robledo.*

*Nombre de la Licenciatura: Medicina Humana*

*Semestre: 5°*

## INTRODUCCIÓN

La anemia en general según la GPC se describe como una disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de 13 g/dL en los hombres o 12 g/dL en las mujeres, no aplica para niños (su valor normal es de 11 g/L, aunque estos valores dependen de la edad. Se menciona un valor normal de 9.5 g/dL en niños de 6 meses; en niños de 12 meses 10 g/dL; de 1 a 2 años 10.5 g/dL; de 2 a 6 y 6 a 12 años 11.5 g/dL; de 12 a 18 años, 12 g/dL en mujeres y 14.5 g/dL en hombres). En mujeres embarazadas, se menciona un rango  $<110.0$  g/L para considerar la existencia de una anemia. Las anemias son diversas, se menciona en diferentes bibliografías (1,2,3) los tipos de anemias que se pueden encontrar, catalogadas como anemias por deficiencias: deficiencia de hierro (anemia ferropénica), megaloblasticas por déficit de B9 y B12 (defecto en la síntesis de DNA que altera con rapidez a las células que se dividen en la médula ósea (2)), por deficiencia de ácido fólico, aplásica (por alteración de las células madre pluripotenciales de la médula ósea cuyo resultado es la reducción de tres líneas hematopoyéticas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas (3), esta anemia se debe a la insuficiencia de la médula ósea para reemplazar los eritrocitos senescentes que son destruidos y salen de la circulación, aunque los que permanecen son de tamaño y color normal), anemia perniciosa (de tipo autoinmune, causada por gastritis y defectos de la producción del factor intrínseco (3), por hemorragias (ejemplo de ello: menstruación o traumatismos), otra ligada al hierro es la anemia sideroblastica (mediada por acumulación anormal de hierro en médula ósea que produce sideroblastos en anillos visibles, no se produce hemoglobina correctamente lo que lleva a una aparición de glóbulos rojos anormales) (3),.

Anemia por enfermedades crónicas: es con frecuencia una complicación de infecciones, inflamación y cáncer crónicos, la anemia que se suele presentar como complicación de una infección crónica es la insuficiencia renal, es frecuente y suele ser grave. Puede llevar a una anemia por déficit de eritropoyetina.

Anemias hemolíticas: esferocitosis hereditaria (autosómico dominante dada por anomalías en la espectrina, anquirina, proteína 4.2 o proteínas de banda 3), talasemia (trastornos genéticos que afectan la producción de las cadenas alfa o beta de la hemoglobina), anemia de células falciformes / drepanocítica (dada por una mutación en el gen de la hemoglobina beta (HbS), lo cual provoca que la hemoglobina adopte una forma rígida y de media luna "hoz"), por déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (este defecto se detecta en cromosoma X por ende solo se verá en mujeres y hombres homocigotos)

En las anemias hemolíticas adquiridas encontramos la anemia de anticuerpos fríos (reaccionan con el frío de tipo IgM) y calientes (reaccionan con calor de tipo anticuerpos de la hemoglobina IgG, sin alteraciones morfológicas de eritrocito).

## DESARROLLO

La anemia por déficit de hierro es considerada la más común de todas las anemias (1). La prevalencia de anemia en distintas poblaciones es altamente influenciada por factores de riesgo como la pobreza, la desnutrición y la falta de acceso a servicios de salud, lo que sugiere que la estrategia de prevención debe centrarse en mejorar las condiciones socioeconómicas y nutricionales de las comunidades más afectadas, en los casos de anemias por deficiencias. En la GPC según la OMS se encontraron datos en México, de niños de 0 a 5 años (23.7%), mujeres de 12 a 14 años (8.2- 14.4 %); mujeres gestantes (20.6%) (1), se presenta mayor prevalencia en niños y mujeres gestantes. La anemia ferropénica tiene distintos factores de riesgo como lo es el mal transporte de hierro materno-fetal que puede llevar a alteraciones en estructura cerebral en el primer año de vida (1), maratonistas, vegetarianos, pacientes con falla renal crónica, los periodos de vida donde las necesidades de hierro son elevadas, se encuentra mayor prevalencia en edades que abarcan los 6 a 18 meses de vida post natal (1), pérdidas sanguíneas crónicas a diferentes niveles, mala absorción, en tratamiento con eritropoyetina (2) si el organismo no contase con suficiente hierro para cubrir la demanda dada por el aumento de producción de los glóbulos rojos y mal absorción (cirugía gástrica, úlcera péptica, ingesta de salicilatos o AINES). Se divide en tres fases, la primera es el “balance negativo de hierro” en el cual las necesidades o pérdidas del hierro se encuentran por encima de la capacidad del organismo para absorber hierro de los alimentos (2); la disminución del hierro en esta etapa se presenta tras una hemorragia (> 10 – 20 ml de eritrocitos al día), lapsos de crecimiento repentinos en adolescencia, ingestión insuficiente en alimentos o un embarazo (2), como se citó, puede existir un mal transporte del hierro o una mayor exigencia por parte de la madre por la misma transferencia del mineral al bebé, rebasando así la capacidad de la madre para suministrarlo.

Cuando las reservas se agotan, hierro sérico desciende, la capacidad de fijación de hierro aumenta y protoporfirina eritrocítica aumenta gradualmente (2). Si transferrina desciende a 15-20%, se altera la síntesis de hemoglobina, en ese caso entramos en el periodo de “eritropoyesis ferropénica”, la hemoglobina y el hematocrito descienden gradualmente lo que refleja la fase final que es la presentación común de la “anemia ferropénica”, aquí transferrina se encuentra <10-15% (2). Otro factor de importante participación en una anemia ferropénica es el ácido clorhídrico, el cual ayuda en la absorción del hierro, especialmente el hierro no hemo, que es el tipo de hierro que se encuentra en fuentes vegetales y en algunos alimentos de origen animal (leche de vaca y pavo en grandes cantidades). Este tipo de hierro necesita ser convertido a una forma que el cuerpo pueda absorberlo, y el HCl facilita el proceso. El HCl convierte el hierro no hemo de su forma férrica ( $Fe^{3+}$ ) a su forma ferrosa ( $Fe^{2+}$ ), que es mucho más fácil de absorber en el intestino delgado (4, 5). El HCl descompone las proteínas en los alimentos, liberando el hierro contenido en ellas y facilitando su absorción. La deficiencia de ácido clorhídrico, puede causar una mala absorción de hierro y contribuir al desarrollo de anemia ferropénica.

Las manifestaciones clínicas se dividen en síntomas y signos relacionados con hipoxia tisular, se presentan cefalea, fatiga, acufenos, disnea, palpitaciones, angina, taquicardia, claudicación intermitente, calambres musculares (comúnmente nocturnos), palidez de tegumentos y mucosas y en síntomas y signos relacionados con la deficiencia de hierro se encuentran parestesias, ardor en lengua, disfagia, síndrome de piernas inquietas, glositis, estomatitis, esplenomegalia leve, déficit de atención (1). Para el diagnóstico se empleó el uso de una BHC donde podemos encontrar: hemoglobina y hematocrito disminuidos, VCM disminuido, HCM normal o disminuida, amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE) aumentado, recuento de plaquetas normales o aumentadas y recuento de leucocitos normales (1,2). En caso de encontrar una anemia microcítica hipocrómica se solicita: hierro sérico total que se encontrara disminuido, capacidad total de fijación del hierro aumentada, un porcentaje de saturación de la transferrina disminuida y ferritina sérica que estará disminuida.

A todos los pacientes con factores de riesgo o sospecha clínica de anemia se solicitan reticulocitos que deben encontrarse normales y frotis de sangre periférica, útil en diagnóstico diferencial con otras anemias. En su tratamiento (1) en niños se recomienda 3 a 6 mg/kg/día dividido en una o tres dosis, en adultos 180 mg/día dividido en tres dosis. Pacientes no deben tomar suplementos de hierro dentro de primeras dos horas de haber ingerido alimentos o antiácidos, se sugiere tomarlo de 15 a 30 minutos antes de los alimentos y no acompañarlo con lácteos (1) para no intervenir con la correcta absorción.

La anemia de inflamación e infección aguda y crónica es otra de las anemias de tipo hipoproliferativas, es una de las formas más comunes de anemia en la práctica clínica y es esencial en el diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica ya que en la anemia de inflamación, la ferritina (marcador clave) suele estar elevada hasta tres veces el valor basal (2) en respuesta a la misma inflamación y los cambios también son mediados por la hepcidina, que es la hormona esencial para regular el hierro. Esta anemia se asocia con condiciones de inflamación, infecciones, lesiones tisulares y enfermedades con citocinas proinflamatorias (por ejemplo, cáncer) (2). En los mecanismos por los cuales se desarrolla la anemia, son consideradas las citocinas inflamatorias, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral, que reducen producción de eritropoyetina (EPO) y suprimen respuesta de la médula ósea, afectando producción de glóbulos rojos. Y la hepcidina, una hormona producida en el hígado y regulada por IL-6 (2), aumenta durante la inflamación, esto reduce la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro de los depósitos corporales.

En enfermedades como el cáncer, la anemia suele ser normocítica y normocrómica, en enfermedades como la artritis reumatoide o infecciones crónicas (ejemplo tuberculosis) (2), la anemia es microcítica e hipocrómica. En su diagnóstico presenta suministro insuficiente de hierro hacia médula ósea. Los niveles de hierro sérico y saturación de transferrina son bajos (saturación del 15-20%), la ferritina sérica está normal o elevada, debido a su aumento como reactante de fase aguda en la inflamación. La inflamación aguda puede reducir rápidamente la hemoglobina (2-3 g/100 mL en uno o dos días) (2) debido a la destrucción de glóbulos rojos. La administración de hierro puede corregir componente de ferropenia en la anemia de la inflamación, pero no aborda el componente inflamatorio subyacente. Otros factores como la existencia de una diferencia de hemoglobina entre hombres y mujeres debido a efectos de los andrógenos y los estrógenos. La testosterona y los esteroides estimulan la producción de glóbulos rojos, mientras que estrógenos en hombres la disminuyen. En el hipotiroidismo y déficit hipofisario pueden causar anemia leve, ya que afectan tanto la eritropoyesis como la absorción de hierro y ácido fólico. En enfermedad de Addison se puede desarrollar una anemia encubierta (2). Al tratar con cortisol y reponer volumen, la anemia que estaba “oculta” por la baja cantidad de plasma, se vuelve evidente al rehidratar y tratar al paciente. El hiperparatiroidismo puede verse una anemia moderada, aquí se debe a una menor producción de EPO renal por efectos de la hipercalcemia, (2) cuando los niveles de calcio son demasiado altos, los riñones no funcionan adecuadamente, y su capacidad para producir EPO disminuye, lo que reduce la producción de glóbulos rojos y contribuye a la anemia.

Las anemias megaloblasticas son dadas por una deficiencia de B12 o B9, en otras ocasiones son resultado de anomalías genéticas, adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o de defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato (2). La anemia dada por déficit de cobalamina puede desencadenarse por una mala absorción a nivel intestinal, primordialmente de íleon o duodeno y su liberación activa depende del factor intrínseco gástrico. De manera normal se libera cobalamina en el estómago, duodeno y yeyuno gracias a enzimas digestivas, permitiendo su absorción, una vez liberada, la cobalamina se une con rapidez a las haptocorrinas, glucoproteínas salivales que pertenecen a la familia de proteínas de unión a la cobalamina (2). En el intestino, la enzima pancreática tripsina digiere la haptocorrina y permite que la cobalamina se transfiera al factor intrínseco, que se produce en las células parietales del estómago, esta producción del IF está relacionada con la secreción de ácido clorhídrico, el complejo

cobalamina-IF llega al íleon, donde el IF se une a la cubilina (células del intestino), y usa la proteína AMN para facilitar la endocitosis del complejo cobalamina-IF, este complejo avanza a célula ileal donde se destruye el IF, así la cobalamina aparece en sangre de vena porta unida a la transcobalamina II (Tc II) (2) (la proteína transportadora de vitamina B12 en sangre), después de seis horas de retraso.

En las causas por deficiencia de cobalamina o vitamina B12 que pueden alterar concentración normal de la B12 se encuentran alteraciones dietéticas, se destaca la deficiencia en personas que siguen una dieta estrictamente vegetariana (2) y lactantes, la deficiencia puede manifestarse si la madre tiene niveles bajos de B12, afectando el desarrollo y crecimiento. En cuanto a causas gástricas, la anemia perniciosa es la principal, causada por la falta de factor intrínseco debido a una atrofia gástrica, es de tipo autoinmune ligada a síndromes o trastornos absorbivos como lo es la enfermedad celíaca, Crohn, resección de íleon y gastritis aguda. En datos de laboratorio tanto VCM, HGM, Hb, Hto, y ferritina se muestran disminuidas (6), una IgG presente después de 5 días de instauración, puede haber presencia de pancitopenia lo que puede crear confusión con leucemia, en estos casos se pide una aspiración de médula ósea donde se mostrara hiperplasia en el caso de ser una anemia perniciosa.

Este trastorno se relaciona con otros problemas autoinmunitarios y con anticuerpos que impiden la correcta absorción de B12, ejemplo de ello es la gastrectomía (2) total o parcial también afecta la absorción, haciendo necesario el tratamiento preventivo con B12. A nivel intestinal, existen varias condiciones que impiden absorción de cobalamina, se incluyen el síndrome del asa intestinal con estancamiento, donde las bacterias impiden la absorción adecuada (2) (los microorganismos del intestino grueso colonizan el intestino delgado y utilizan la vitamina B12 disponible, infestación por tenia del pescado (*diphyllobothrium latum*, este parásito en intestino consume B12), enteropatía por gluten (especialmente si daño se extiende a íleon), pancreatitis crónica (la tripsina pancreática no puede liberar B12 de sus proteínas de unión, impidiendo que se absorba adecuadamente), y en individuos con VIH. La absorción deficiente también puede estar relacionada con ciertos medicamentos (como la metformina y los IBP) (2,3). En la vejez, esta deficiencia es común debido a gastritis atrófica o el uso de IBP, impidiendo la liberación de la vitamina de sus proteínas de unión.

Las manifestaciones clínicas en una BH se presencia un VCM elevado (esto es igual en anemia por déficit de folato), síntomas gastrointestinales como anorexia, pérdida de peso, glositis y queilosis comisural (presente en déficit de B9), ictericia (predominantemente a expensas de bilirrubina no conjugada), manifestaciones neurológicas como la neuropatía periférica bilateral (en ambas anemias megaloblasticas), degeneración de la médula espinal que afecta haces piramidales cervicales y torácicos (posterior y lateral), atrofia del nervio óptico, alteraciones en la propiocepción y signos de Romberg y Lhermitte, síntomas neurológicos adicionales como parestesias, debilidad muscular, dificultad para caminar, existencia de una disfunción autonómica caracterizada por hipotensión postural, impotencia e incontinencia, síntomas psiquiátricos como trastornos del estado de ánimo: depresión, manifestaciones psicóticas, déficits cognitivos, posible demencia en adultos y retraso en el desarrollo cognitivo en niños (2) (compartidos con anemia por déficit de B9). En lactantes se encuentra letargo, dificultades para la alimentación, posible coma, convulsiones y mioclonos. Asociación con homocistinuria profunda y riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares, problemas reproductivos y fetales como infertilidad en varones y mujeres, defectos del tubo neural en fetos si la madre tiene deficiencia de cobalamina (2).

El folato siendo la forma natural de la vitamina B9, se logra encontrar en alimentos, los cuales incluyen hígado, levadura, espinaca, vegetales de hojas verdes y granos, los cuales contienen más de 100 microgramos de folato por cada 100 gramos (2). El organismo contiene aproximadamente 10 mg de folato, con el hígado como principal órgano de almacenamiento, una de sus desventajas es que es sensible al calor, existe

destrucción ante calentamiento que aumenta cuando se cocinan los alimentos con grandes cantidades de agua, ya que esto también puede reducir su contenido. Causas de déficit de folato se encuentra la deficiencia alimentaria, como las basadas en leche de cabra (baja en folato), así como en lactantes, personas desnutridas, o quienes padecen kwashiorkor y escorbuto (2), en personas de alto riesgo, se mencionan mujeres embarazadas y lactantes con alta demanda de folato. Otro factor importante es la absorción deficiente como en el esprúe tropical y la enteropatía por gluten que limitan la absorción del folato. Existen también síndromes congénitos de mala absorción selectiva por defectos en el transportador de folato que afecta el SNC y genera anemia megaloblástica. Condiciones como la ablación yeyunal, la gastrectomía, la enfermedad de Crohn y algunas infecciones también dificultan su absorción. Ciertos medicamentos (sulfasalazina, colestiramina, triamtereno) interfieren en este proceso (2). Fármacos antagonistas del folato como el metotrexato y el trimetoprim inhiben la enzima DHF reductasa, afectando el metabolismo del folato, los antiepilépticos y el alcohol también disminuyen sus niveles en sangre, aumentando el riesgo de anemia megaloblástica.

En las manifestaciones clínicas por déficit de folato se presentan hiperpigmentación reversible de la piel (por aumento de melanina), trombocitopenia y aparición de equimosis (exacerbada en desnutridos o consumidores de alcohol), aumento de infecciones en aparato respiratorio y urinario por anemia y leucopenia. Aunque es menos común, puede desarrollarse una neuropatía, síntomas psiquiátricos como la relación con deterioro cognitivo, demencia, y depresión, posible conexión con enfermedad de alzheimer, problemas reproductivos y fetales como la infertilidad en ambos sexos, riesgo de premadurez, abortos recurrentes, y defectos del tubo neural en el feto, reducción del riesgo de labio y paladar hendido con suplementación (2). El diagnóstico de las deficiencias de cobalamina y folato se basa en el análisis de las alteraciones en sangre periférica y en la medición de las concentraciones de estas vitaminas en suero, en la deficiencia de cobalamina es importante la determinación de cobalamina sérica, se realiza mediante ELISA o luminiscencia por unión competitiva, valores inferiores a 74 pmol/L (100 ng/L)(2) sugieren una deficiencia que puede provocar anemia megaloblástica y neuropatías, y los valores en el límite (74-148 pmol/L) (2) pueden observarse en embarazo. Aun así, la medición de cobalamina es útil para descartar deficiencia en la mayoría de los casos. En el diagnóstico para la deficiencia de folato, se mide el folato sérico generalmente mediante ELISA, y los niveles bajos reflejan tanto el estado del folato como la alimentación reciente. El folato eritrocítico es más estable y se considera el método preferido para evaluar reservas de folato, valores por debajo de 880  $\mu$ mol/L en eritrocitos (2) indican deficiencia de folato, se recomienda analizar la homocisteína sérica en conjunto, dado que se incrementa en ambas deficiencias. En el tratamiento de la deficiencia de cobalamina los pacientes suelen necesitar inyecciones de por vida (como la hidroxicobalamina y cianocobalamina). La reposición inicial de cobalamina se realiza con inyecciones IM de 1,000 microgramos en intervalos de 3 a 7 días hasta alcanzar niveles normales, continuando luego con dosis de mantenimiento cada 3 meses (2). Las grandes dosis orales (1,000–2,000 microgramos al día) también son efectivas, son útiles cuando la absorción es problemática o las inyecciones son difíciles de administrar (2). La deficiencia de folato se corrige con una dosis diaria de 5-15 mg de ácido fólico por vía oral (2). La duración del tratamiento suele ser de cuatro meses. Se hace uso de ácido fólico como profiláctico en mujeres embarazadas para prevenir defectos del tubo neural. Para el embarazo, se recomiendan 400 microgramos diarios, mientras que en neonatos prematuros se administra 1 mg diario (2) hasta estabilizar sus niveles.

En las anemias hemolíticas, de las más comunes es la esferocitosis hereditaria, esta es una enfermedad genética heterogénea que puede deberse a distintas mutaciones en varios genes (2) (ANK1) y proteínas (espectrina alfa y beta, banda 3, 4.2, ankirina) (2,3). La forma más común de herencia es autosómica dominante, aunque existen variantes autosómicas recesivas con síntomas más graves. En las manifestaciones clínicas, encontramos síntomas que varían en severidad, desde anemia grave en lactantes hasta cuadros leves en adultos jóvenes, los signos principales incluyen ictericia, esplenomegalia y cálculos biliares, estos últimos se

mencionan como un indicio para iniciar estudios diagnósticos. En el diagnóstico, la anemia es generalmente normocítica con un aumento en HCM ( $>34$ ) (2), una prueba de reticulocitos, en la esferocitosis encontramos reticulocitosis. En un frotis podemos encontrar microesferocitosis y se puede pedir una prueba de coombs que saldrá negativa junto con un perfil hepático que mostrara la bilirrubina indirecta elevada. El diagnóstico puede requerir una prueba de fijación con eosina-5' -maleimida (EMA) y electroforesis en gel de SDS de proteínas de membrana (2). No existe una cure. Se difiere la práctica de la esplenectomía en casos moderados hasta la pubertad o en casos graves es una opción (por los riesgos), por lo que se recomienda principalmente solo en pacientes con enfermedad severa a partir de los 4-6 años (2). En pacientes leves, es preferible evitar esta intervención, la vacunación antineumocócica es crucial antes de la esplenectomía, mientras que la colecistectomía solo se realiza cuando hay una indicación clínica (2) clara, como cálculos biliares.

La anemia por déficit de G6PD es mediada por factores genéticos ligados al cromosoma X, por ende en varones deben tener valores normales o presentar ligera deficiencia de esta enzima. En mujeres al contar con dos cromosomas X, puede encontrarse disminución de la enzima o un estado intermedio. En las mutaciones, casi todas las 200 diferentes mutaciones conocidas son mutaciones puntuales de aminoácidos, que comprenden sustituciones de un solo aminoácido en la proteína G6PD, esto da lugar a deficiencia de G6PD al reducir su estabilidad de la proteína, lo cual acelera el deterioro fisiológico en actividad de G6PD (2). En sus manifestaciones clínicas la mayoría se mantienen asintomáticas durante toda su vida, sin embargo, todas ellas tienen un mayor riesgo de presentar ictericia neonatal (rara en nacimiento, no suele ser grave) y el riesgo de sufrir anemia hemolítica aguda (resultado de tres tipos de factores desencadenantes: 1) habas, 2) infecciones y 3) fármacos) cuando se les administran sustancias oxidativas. Sin embargo, en algunos lactantes la ictericia neonatal es pronunciada, en especial en premadurez, infección o factores ambientales (como el uso de bolitas de naftaleno-alcanfor en la ropa y ropa de cama del bebé) (2). Si tratamiento falla se da daño neurológico permanente. La crisis hemolítica comienza con malestar general, debilidad y dolor abdominal o lumbar. Después de varias horas hasta dos o tres días, el paciente manifiesta ictericia y a menudo coluria (2). En el diagnóstico en una BH se presenta como una anemia normocítica y normocrómica y es secundaria en parte a hemólisis intravascular, se acompaña de hemoglobinemia, hemoglobinuria, LDH alta y haptoglobina plasmática reducida o ausente (2). El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromasia y esferocitos. La característica más frecuente es la presencia de poiquilocitos aberrantes con eritrocitos con una distribución irregular de hemoglobina y eritrocitos que parecen tener partes mordidas (2), otro signo característico en la tinción supravital con violeta de metilo se logra apreciar la presencia de cuerpos de Heinz. La deficiencia de G6PD también se diagnostica con pruebas de DNA. El tratamiento de la anemia hemolítica aguda incluye evitar la exposición a sustancias oxidativas. El uso de primaquina ha resurgido en interés, aunque debe ser administrado con precaución debido al riesgo de hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD. El fabismo se previene si se evita el consumo de habas (2). Si la anemia no es grave, basta con ácido fólico administrado en forma periódica, está indicada la transfusión sanguínea cuando ocurren exacerbaciones (2).

Las talasemias se describen como un grupo de hemoglobinopatías hereditarias causadas por una producción insuficiente de globina alfa o beta (6). Esto provoca un desequilibrio en la síntesis de las cadenas de hemoglobina y da lugar a eritrocitos defectuosos, se dividen principalmente en alfa y beta. En la alfa talasemia, la reducción de la producción de la cadena alfa se debe a la delección de uno o más genes alfa. En la beta talasemia, las mutaciones en genes causan una disminución o ausencia de su producción. La eritropoyesis ineficaz constituye el mecanismo fisiopatológico más importante de la anemia en la talasemia (6). Igualmente, la disminución de cadenas  $\beta$  da lugar a un aumento compensador de cadenas  $\delta$  (HbA<sub>2</sub>) o  $\gamma$  (HbF), por lo que una mutación del gen  $\beta$ , con síntesis parcial de cadenas  $\beta$ , suele acompañarse de un moderado aumento de la fracción HbA<sub>2</sub> (característico en diagnóstico de beta-talasemia) y cuando existe una ausencia total de síntesis ( $\beta^0$ -talasemia), junto con el aumento de HbA<sub>2</sub> se observan anemia y aumento de la hemoglobina fetal (HbF)

(6), que son parte guía de un diagnóstico. Las características hematológicas más distintivas en la beta-talasemia son la hipocromía (disminución de color en los glóbulos rojos) y microcitosis (glóbulos rojos más pequeños de lo normal) (2,6), debido a la escasez de tetrámeros de hemoglobina. Las complicaciones asociadas con la talasemia incluyen anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia (aumento del hígado y el bazo), úlceras en las piernas, cálculos biliares e insuficiencia cardíaca de gasto alto (2), la severidad de la anemia puede requerir intervenciones clínicas frecuentes. El diagnóstico se logra con BH, reticulocitos (suelen estar elevados) y ferritina (también suele estar elevada). El tratamiento puede ser dado por transfusiones de eritrocitos a largo, mejora el suministro de oxígeno al cuerpo, suprime la eritropoyesis ineficaz y puede prolongar la vida del paciente (2). Sin embargo, este tratamiento conlleva riesgos significativos, especialmente la sobrecarga de hierro, que es un efecto secundario común y potencialmente mortal que puede manifestarse hacia los 30 años de edad. También se puede incluir tratamientos como la terapia de quelación de hierro, esta permite a muchos pacientes llevar una vida más larga y saludable.

La talasemia mayor, cuenta con cuatro tipos clásicos de alfa-talasemia, clasificados según el número de deleciones en los genes de alfa-globina. Estos son el rasgo alfa-talasémico 2 (con deleción de un locus, es asintomático y suele no presentar síntomas clínicos). Rasgo alfa-talasémico 1 (2) (implica deleción de dos loci, y es comparable a la beta-talasemia menor, causando síntomas leves como hipocromía y microcitosis). enfermedad de HbH: con deleción de tres loci, produce una acumulación de cadenas beta que forman tetrámeros HbH, resultando en anemia hemolítica de intensidad moderada, hidropesía fetal con Hb Bart, la deleción de los cuatro loci produce una falta completa de síntesis de alfa-globina, la ausencia total de cadenas alfa hace que los tetrámeros de gamma-globina (Hb Bart) acumulados tengan una alta afinidad por el oxígeno, evitando que se libere adecuadamente a los tejidos fetales y provocando hipoxia severa, insuficiencia cardíaca congestiva y, generalmente, muerte intrauterina, sin embargo, se asocia con anemia severa desde la infancia, deformidades óseas, hepatoesplenomegalia y complicaciones cardíacas debido a la sobrecarga de hierro. El diagnóstico se realiza mediante una combinación de historia clínica, BH que muestra microcitosis e hipocromía, y estudios de hemoglobina (como la electroforesis) (2). La prueba genética es útil para identificar mutaciones específicas. El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. En las formas graves, se administran transfusiones de sangre periódicas, y se emplea terapia quelante para evitar la sobrecarga de hierro en órganos vitales. En algunos casos, el trasplante de médula ósea es una opción curativa.

La talasemia beta mayor se diagnostica en la niñez debido a la anemia profunda, suelen tener hipocromía leve y microcitosis, por lo regular sin anemia, las concentraciones de HbA2 y HbF son normales y signos de eritropoyesis ineficaz, como hepatoesplenomegalia y microcitosis profunda. Para estos pacientes, se utiliza hipertransfusiones para mantener un hematócrito adecuado y así suprimir la eritropoyesis, aunque también puede requerirse esplenectomía cuando las necesidades de transfusión aumentan (2). Además, se recomienda suplementación de ácido fólico (2) y vacunación contra el neumococo ante el riesgo de esplenectomía. Debido a la sobrecarga de hierro, que es un efecto secundario común de las transfusiones, se requiere una valoración endocrinológica temprana para identificar problemas como intolerancia a la glucosa y disfunción tiroidea. La beta-talasemia menor por lo general se manifiesta como microcitosis e hipocromía graves en las células afectadas. El VCM rara vez es  $> 75$  fL; la concentración del hematócrito rara vez es  $<30$ - $33\%$ , una ferritina normal que es esencial para diagnóstico diferencial. Por lo general, los análisis de hemoglobina revelan mayor concentración de HbA2 (3.5-7.5%) (2). La anemia talasémica alfa una BH puede mostrar VCM  $<75$  fL, incluso en ausencia de anemia significativa (6), y reducción de HCM, el recuento de eritrocitos suele estar aumentado, en un frotis eritrocitos microcíticos e hipocrómicos, así como la presencia de células en diana y fragmentos de glóbulos rojos en las formas más graves de talasemia alfa (6). Electroforesis de hemoglobina que ayuda a identificar la presencia de hemoglobinas anómalas. En la enfermedad por HbH, se detectan tetrámeros de cadenas beta (HbH) en los adultos y tetrámeros de cadenas gamma (Hb Bart) en los neonatos,

aunque estos últimos se observan principalmente en casos de hidropesía fetal (6). El tratamiento, que puede variar desde asesoramiento genético en casos leves hasta transfusiones y quelación de hierro en formas más severas, como la enfermedad de HbH

La drepanocitosis, también conocida como anemia de células falciforme, es una anemia crónica de intensidad variable, es una mutación en el gen de la hemoglobina beta (HbS), lo cual provoca que la hemoglobina adopte una forma rígida y de media luna ("hoz") cuando los niveles de oxígeno son bajos (3), caracterizada por crisis vasooclusivas que afectan a varios órganos, como el bazo, hígado, cerebro, pulmones y huesos (2,6). Esta condición clínica grave puede requerir tratamiento urgente en unidades especializadas para manejar el síndrome. Las crisis vasooclusivas con infartos del bazo, encéfalo, médula, riñón, pulmón (2) suelen desencadenarse en condiciones de baja presión de oxígeno y tienen mayor severidad en el cerebro, donde pueden causar convulsiones y trastornos neurológicos graves (2). También producen infartos óseos, como necrosis aséptica en las vértebras y en la cabeza del fémur, además de aumentar el riesgo de osteomielitis por salmonella. La acumulación de eritrocitos falciformes en los vasos periféricos puede producir úlceras crónicas en las extremidades (2), especialmente en tobillos. Para el diagnóstico, la electroforesis de hemoglobina es el estándar de oro para el diagnóstico de la anemia de células falciformes y permite identificar la hemoglobina S y otras variantes de hemoglobina (HbA, HbF, HbC, etc.). Con esta prueba, se puede distinguir entre el rasgo falciforme (heterocigoto) y la anemia de células falciformes (homocigoto) (2,6), se realiza un examen morfológico de la sangre, también se utiliza la electroforesis de hemoglobina para confirmar la presencia de HbS, en casos urgentes, se puede emplear la prueba de solubilidad de la HbS en tampón fosfato o la prueba de Itano (2). El tratamiento se enfoca en prevenir las crisis evitando factores como infecciones, deshidratación, desoxigenación, estasis circulatoria y frío. La hidroxiurea (2) es el tratamiento principal para niños y adultos jóvenes, ya que reduce las crisis vasooclusivas. En casos severos, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (2) se considera una opción curativa, aunque se aplica en casos graves.

En la anemia sideroblástica se observa un fallo en la síntesis del grupo hemo, lo cual genera anillos de sideroblastos característicos en los eritroblastos (3). La anemia sideroblástica se caracteriza principalmente por su incapacidad para sintetizar hemoglobina adecuada a pesar de la disponibilidad de hierro suficiente o incluso excesiva (3,2). Esta anemia puede ser hereditaria, vinculada con mutaciones genéticas que afectan las enzimas necesarias para la biosíntesis del grupo hemo, o adquirida, generalmente relacionada con factores como toxicidad por plomo o ciertos medicamentos (isoniazida y cloranfenicol) (3). En la clínica se pueden mostrar síntomas generales de anemia (fatiga, palidez y taquicardia) pero con una discrepancia notable en los niveles de hierro. Los estudios de hierro revelan niveles elevados de ferritina sérica y saturación de transferrina (2,3,6) debido a la eritropoyesis ineficaz y la acumulación de hierro, el examen de la médula ósea es esencial para el diagnóstico. Además, en casos con etiología desconocida, se recomienda medir el plomo sérico para descartar intoxicación por metales pesados. Examen genético, ya que puede identificar mutaciones en genes relacionados con la síntesis del hemo, como ALAS2. Para los casos de anemia sideroblástica hereditaria o congénita, se emplea la suplementación con piridoxina (vitamina B6), debido a su rol esencial en el metabolismo del hemo. Las dosis varían, pero en muchos casos comienzan con una dosificación de 50-100 mg diarios (2), aunque algunos casos severos pueden requerir una dosis superior. En pacientes con anemia sideroblástica adquirida, el enfoque del tratamiento incluye evitar el agente causal cuando se ha identificado (alcohol o ciertos medicamentos que interfieren en la síntesis del hemo). En el caso de la sideroblastosis secundaria a intoxicación por plomo o exposición a otros metales pesados, se sugiere terapia de quelación para eliminar el exceso de metales en el organismo. En escenarios donde el paciente presenta sobrecarga de hierro, se contempla la flebotomía terapéutica o el uso de quelantes de hierro, como la deferoxamina o el deferasirox (2), dependiendo de la severidad de la sobrecarga.

En la anemia aplásica, se da un fallo en la médula ósea para producir células sanguíneas, lo cual puede ser causado por factores autoinmunes, medicamentos, radiación, infecciones virales (como hepatitis) o factores idiopáticos (desconocidos) (3). Se presenta comúnmente con fatiga, debilidad, palidez y dificultad respiratoria (2). Los pacientes pueden experimentar también palpitaciones o angina de pecho, especialmente en aquellos con enfermedades cardíacas preexistentes, debido a la hipoxia tisular de la misma anemia. Los síntomas pueden ser multisistémicos. Algunos pacientes pueden presentar pérdida de peso, malestar general y febrícula persistente como manifestaciones de un estado inflamatorio crónico o infección subclínica (2). La médula ósea se encuentra hipoplásica o aplásica, es decir, con una producción reducida de células precursoras. Esto resulta en pancitopenia (disminución de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), sin células inmaduras en circulación, lo que lleva a una anemia severa, mayor susceptibilidad a infecciones y mayor riesgo de sangrado debido a la misma pancitopenia, la médula ósea aparece hipocelular, con una disminución en la cantidad de precursores hematopoyéticos, pero sin células malignas, lo que la diferencia de leucemia ya que tienen características similares que pueden llegar a confundir el diagnóstico. El tratamiento se enfoca en terapia inmunosupresora, con globulina antitimocítica que es dirigida a las células T, que están implicadas en la destrucción inmunomediada de las células madre hematopoyéticas en la anemia aplásica, dosis recomendada es de 10-15 mg/kg/día durante cinco días, combinada con corticosteroides (2) para reducir el riesgo de enfermedad del suero, ciclosporina en combinación con ATG para suprimir la actividad de las células T (2), se inicia en 5-10 mg/kg/día por VO, ajustando para mantener niveles terapéuticos, generalmente durante al menos seis meses, trasplante de Médula Ósea, trasplante alogénico de células madre, es el tratamiento de elección para pacientes jóvenes (2) (usualmente menores de 40 años) con anemia aplásica grave, especialmente si tienen un donante compatible. El acondicionamiento previo al trasplante incluye ciclofosfamida (50 mg/kg durante cuatro días) o regímenes basados en fludarabina, ajustados a la tolerancia del paciente.

Anemia hemolítica autoinmune, encontramos anemias por anticuerpos fríos y calientes, es un trastorno en el que los eritrocitos son destruidos por el propio sistema inmunitario (2,3). Este proceso se inicia cuando los eritrocitos se recubren con autoanticuerpos, lo que los marca para su destrucción en órganos como el bazo, hígado y médula ósea (2). En muchos casos, estos autoanticuerpos son del tipo IgM, lo que activa el complemento y permite la destrucción de los eritrocitos por hemólisis intravascular, mediante la formación del complejo de ataque a membrana (2). Se caracteriza clínicamente por una reticulocitosis elevada, respuesta natural de la médula ósea para compensar la anemia, sin embargo, en algunos pacientes, los reticulocitos también son atacados, lo que empeora la anemia. En casos más severos, se asocia a trombocitopenia autoinmune o síndrome de Evans (2). El tratamiento inicial es urgente y suele incluir transfusiones de eritrocitos. Sin embargo, debido a la incompatibilidad provocada por anticuerpos inespecíficos, muchas veces se administra sangre que es ABO cotejada (2) pero incompatible, dado que se busca mantener la vida del paciente, aunque los eritrocitos transfundidos serán destruidos más rápidamente, para reducir esta necesidad, se inicia el tratamiento con prednisona (1 mg/kg de peso al día) (2), que suele inducir remisión en la mitad de los casos. El rituximab ha cobrado relevancia como tratamiento de primera línea, complementando a la prednisona con una dosis semanal de 100 mg durante cuatro semanas (2). La esplenectomía es considerada en pacientes con recaídas o resistencia a los tratamientos, aunque no cura la anemia, ayuda a reducir la hemólisis y la dependencia de prednisona, medicamentos inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina son alternativas de segunda línea. En casos raros y resistentes, se puede recurrir a quimioterapia mieloinmunoablative seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas.

En el caso de la anemia por anticuerpos fríos, la enfermedad está caracterizada por anticuerpos que reaccionan a temperaturas frías, normalmente entre los 0 y 4°C, y suelen ser del tipo IgM (2). En estos casos, el complejo

anticuerpo-antígeno que se forma en la superficie de los eritrocitos es capaz de activar el sistema de complemento. Esta activación desencadena la hemólisis en los vasos sanguíneos periféricos al enfriarse las extremidades o el cuerpo, dando lugar a hemólisis intravascular (2). Los pacientes con anemia por anticuerpos fríos pueden experimentar síntomas como acrocianosis (coloración azulada de las extremidades) y empeoramiento de la anemia en climas fríos. El tratamiento se centra en evitar la exposición al frío para reducir los episodios de hemólisis, en casos más severos, puede utilizarse el rituximab (2,6) para reducir la actividad de los autoanticuerpos, y en otros casos inmunosupresores.

## CONCLUSIÓN

La anemia como se menciona es un trastorno hematológico caracterizado por la reducción de la concentración de hemoglobina por debajo de los niveles normales específicos según edad, género y condiciones fisiológicas como el embarazo, la amplia clasificación de anemias incluye distintos tipos y causas, desde deficiencias nutricionales (como en las anemias ferropénica y megaloblástica), hasta alteraciones genéticas (por ejemplo, talasemias y anemia drepanocítica) y trastornos inmunitarios (como las anemias hemolíticas autoinmunes). Cada tipo de anemia presenta particularidades diagnósticas, como los valores de volumen corpuscular medio (VCM) que permiten identificar si se trata de anemia microcítica, macrocítica o normocítica, junto con las características morfológicas de los eritrocitos en el frotis de sangre. Las anemias crónicas suelen estar asociadas a condiciones inflamatorias y enfermedades graves, y con frecuencia se acompañan de otras complicaciones como la insuficiencia renal. De igual forma, las anemias hemolíticas se dividen en congénitas y adquiridas, donde cada subtipo presenta particularidades inmunológicas y de reacción ante diferentes temperaturas, como los anticuerpos fríos y calientes, el conocimiento y clasificación de estos tipos de anemia es esencial para su adecuado manejo clínico, considerando tanto las causas subyacentes como el tratamiento especializado que cada tipo requiere para mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones mayores en los pacientes afectados. Donde es necesario hacer énfasis es en el diagnóstico. En la anemia ferropénica podremos encontrar VCM bajo, HCM bajo, ferritina baja, transferrina alta y saturación de transferrina baja, lo que puede llegar a ser confusa con otras anemias como lo son las talasemias que ayudan de diagnóstico diferencial la concentración de ferritina que en las talasemias se encontrara comúnmente elevada. En las anemias megaloblasticas, o que nos dara la pauta que realmente se trata de una anemia por déficit de B12 o B9 sera el aumento de VCM. En la anemia de enfermedades crónicas, es de tipo normocítica y normocromica lo que nos dará la confirmación del diagnóstico será el encontrar una causa adyacente como lo es el cáncer o infecciones que afecten eritropoyesis. La anemia hemolítica de manera general en la BH se encuentra con un VCM y HCM elevadas si hay reticulocitosis, puede ser congénita (esferocitosis hereditaria, drepanocitosis) o adquirida (anticuerpos fríos y calientes). En la anemia sideroblastica su característica es encontrar en un frotis en sangre la presencia de sideroblastos en anillos y en la anemia de células falciformes su característica en frotis es encontrar células en forma de Hoz, aunque, se debe complementar con electroforesis (que es el estándar de oro, por que identifica HbS y otras variantes). En el déficit de G6PDH en la tinción supravital con violeta de metilo se encuentra la presencia de cuerpos de Heinz. La importancia del diagnóstico y clínica en la práctica médica es esencial para lograr un diagnóstico certero sin crear complicaciones a la hora de aplicar un tratamiento y así lograr evitar progresión y agravación de cada una de las anemias mencionadas.

# Bibliografía

1. GPC. *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños y adultos.*
2. Harrison; *principios de medicina interna (21a edición ed., Vol. I y II). (s.f.).*
3. Porth; *Fisiopatología (10ª edición)*
4. Guyton; *Hall Tratado de fisiología medica (14° edición)*
5. Robbins; *septima edición*
6. Farreras; *Medicina interna (19ª edición)*