



Eritropatías

Coordinadoras:

Eandi Eberle, Silvia
seandieberle@yahoo.es

Tisi Baña, María Florencia
florencia.tisibana@hiba.org.ar

Autores:

Aixalá, Mónica
Ávalos, Vanesa
Basack, Nora
Chiappe, Gustavo
Crisp, Renée
Deana, Alejandra
Depaula, Silvia
Donato, Hugo
Erramouspe, Beatriz
Feliu Torres, Aurora
Fink, Nilda
García, Eliana
Lazarowski, Alberto
Maydana, Lorena
Musso, Arturo
† Merelli, Amalia
Nucifora, Elsa
Pepe, Carolina
Rossetti, Estefania
Scheps, Karen
Varela, Viviana
Watman, Nora

Invitados:

María Cristina Rapetti, Viviana Bacciedoni, Alejandra Cedola, Marcelo Coirini
(Anemia ferropénica en pediatría. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas)
Norma Piazza, Elizabeth Susana, De Grandis, Marcela Fabeiro, Julieta Hernández, María Luz Pita de Portela, Patricia Sosa, Virginia Desantadina
(Anemia ferropénica en pediatría)
Eulalia Lascar
(Manejo del dolor en drepanocitosis)
Ana María Pugliese
(Terapia transfusional en drepanocitosis)

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

1. Anemias. Generalidades.....	11
2. Hemoglobinopatías estructurales.....	17
3. Síndromes talasémicos leves	45
4. Síndromes talasémicos severos	55
5. Membranopatías.....	67
6. Enzimopatías.....	77
7. Anemias en periodo neonatal.....	83
8. Anemia ferropénica en pediatría	93
9. Anemia ferropénica en el adulto	115
10. Anemia de los procesos inflamatorios.....	121
11. Anemia megaloblástica	123
12. Anemia hemolítica autoinmune	131
13. Anemia y embarazo.....	143
14. Anemia en la edad avanzada	149
15. Eritrocitosis clonales.....	153
16. Sobrecarga de hierro	159
17. Listado de pruebas de laboratorio.....	163

Abreviaturas

Ac	anticuerpos
ADE	amplitud de distribución del diámetro eritrocitario
AHAI	anemia hemolítica autoinmune
AHAI(c)	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes
HAI(f)	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos
CHCM	concentración hemoglobínica corpuscular media
ESH	esferocitosis hereditaria
FCM	fragilidad corpuscular media
FOE	fragilidad osmótica eritrocitaria
G6PD	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Hb	hemoglobina
HCM	hemoglobina corpuscular media
Hto	hematocrito
IgEV	inmunoglobulina endovenosa
LDH	láctico deshidrogenasa
PCD	prueba de Coombs directa
PK	piruvato kinasa
ROE	resistencia osmótica eritrocitaria
TI	talasemia intermedia
VCM	volumen corpuscular medio

Generalidades



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

1. Anemias. Generalidades

1.1. Definición – Valores de referencia

Se define anemia como “disminución de la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para edad, sexo, hábitat y estado fisiológico” (tener en cuenta que, sobre la base de esta definición, se diagnosticarán como anémicos un 2,5% de individuos normales). En las tablas 1.1 y 1.2 se muestran los valores normales a distintas edades. Para poblaciones que viven en la altura, se debe calcular que la concentración normal de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dL por cada 1.000 m que se asciende s.n.m. (Sociedad Panamericana de la Salud, Reunión de Expertos, Lima, Perú, noviembre 2011).

Tabla 1.1. Valores de referencia promedio de hemoglobina (g/dL) en los primeros 3 meses de vida de acuerdo a peso de nacimiento.

Edad	Peso de nacimiento			
	<1.000 g	1.001-1.500 g	1.501-2.000 g	>2.000 g
Nacimiento	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)
24 horas	19,3 (15,4)	18,8 (14,6)	19,4 (15,6)	19,3 (14,9)
2 semanas	16,0 (13,6)	16,3 (11,3)	14,8 (11,8)	16,6 (13,4)
1 mes	10,0 (6,8)	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	13,9 (10,0)
2 meses	8,0 (7,1)	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,2 (9,4)
3 meses	8,9 (7,9)	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media – 2DS)

Tabla 1.2. Valores de referencia de acuerdo a la edad a nivel del mar.

Edad	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)
6 a 23 meses	12,5 (11,0)	37 (33)
2 a 4 años	12,5 (11,0)	38 (34)
5 a 7 años	13,0 (11,5)	39 (35)
8 a 11 años	13,5 (12,0)	40 (36)
12 a 14 años		
Mujer	13,5 (12,0)	41 (36)
Varón	14,0 (12,5)	43 (37)
15 a 17 años		
Mujer	14,0 (12,0)	41 (36)
Varón	15,0 (13,0)	46 (38)
Adulto		
Mujer	14,0 (12,0)	42 (37)
Varón	16,0 (14,0)	47 (40)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media - 2 DS)

1.2. Orientación diagnóstica

El estudio de un paciente con anemia comienza con el interrogatorio, el examen físico y los exámenes de laboratorio básicos, a saber: hemograma completo, recuento de reticulocitos y de plaquetas, perfil de hierro (ferremia, transferrinemia, saturación de transferrina y ferritina sérica), eritrosedimentación, hepatograma, función renal, perfil tiroideo, LDH y haptoglobina sérica.

Algoritmo inicial

De acuerdo a los índices hematimétricos, el recuento absoluto de reticulocitos y a la presencia de otras citopenias se sugiere el algoritmo orientativo mostrado en la figura 1-1.

Los índices hematimétricos y el recuento absoluto de reticulocitos nos permiten realizar una clasificación

morfológica de las anemias.

Frente a un cuadro anémico es importante distinguir si están comprometidas otras líneas celulares, estableciendo un defecto global de la hematopoyesis. La tricitopenia puede presentarse en anemias megaloblásticas severas pero también en otros cuadros hematológicos como la aplasia medular, síndromes mielodisplásicos (SMD) o por infiltración de la médula ósea. Cuando los índices se encuentran todos disminuidos, tendremos anemias microcíticas e hipocrómicas, como es el caso de las ferropénicas, las talasemias, las anemias sideroblásticas y las de los procesos crónicos. Las ferropénicas suelen presentar mayor ADE que los síndromes talasémicos. Las fases iniciales de anemias carenciales cursan con VCM y reticulocitos normales y con hematocritos no tan bajos (32% - 33%). Las anemias normocíticas, normocrómicas con reticulocitos elevados se deben a hemólisis o a hemorragias agudas. Los cuadros hemolíticos también pueden presentar un VCM elevado ya que los reticulocitos son células jóvenes y grandes. Un VCM alto con reticulocitos y ADE normales es casi exclusivo de un síndrome mielodisplásico. Caracteriza a las insuficiencias medulares un VCM alto con reticulocitos muy disminuidos. En las anemias megaloblásticas, si hay deficiencia de hierro asociada, los reticulocitos suelen estar bajos, de lo contrario pueden estar dentro de lo normal pero nunca aumentados (excepto que se haya iniciado tratamiento).

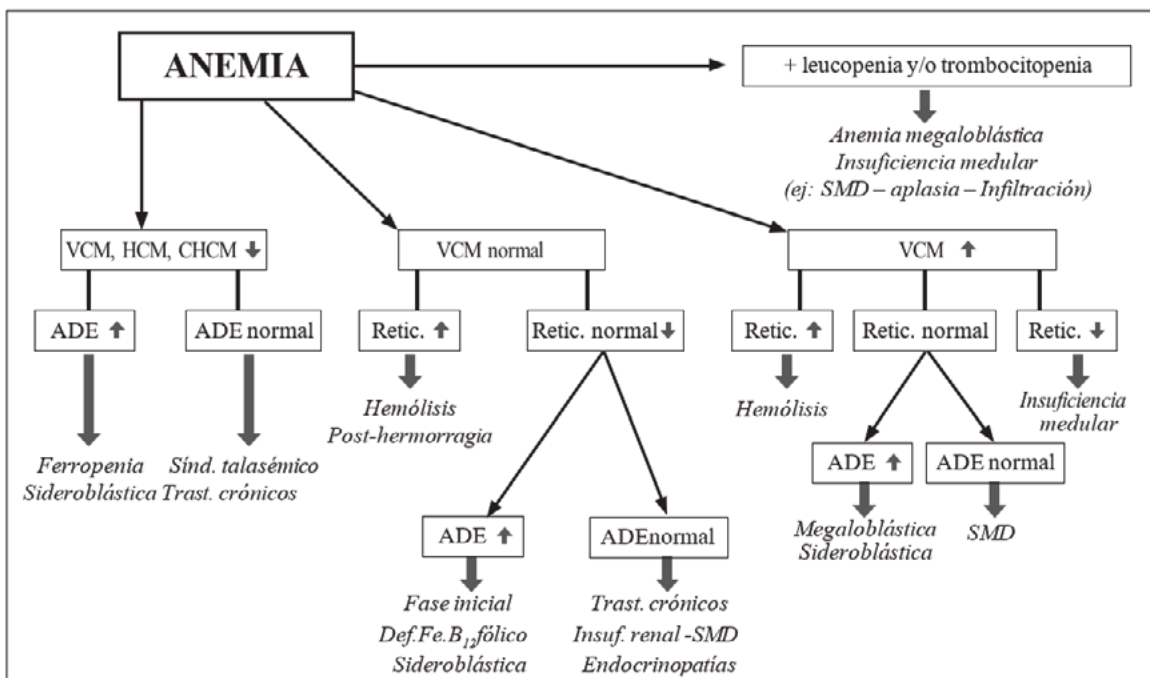
Con estas bases orientativas se debe averiguar la etiopatogenia de la anemia, para lo cual se indagarán los antecedentes (personales, familiares, laborales, medicamentosos, etc.), así como otros síntomas y signos (por ej.: color de la orina, úlceras, melena, etc.) para solicitar determinaciones específicas que permitan la confirmación diagnóstica.

Con estas bases orientativas se debe averiguar la etiopatogenia de la anemia, para lo cual se indagarán los antecedentes (personales, familiares, laborales, medicamentosos, etc.), así como otros síntomas y signos (por ej.: color de la orina, úlceras, melena, etc.) para solicitar determinaciones específicas que permitan la confirmación diagnóstica.

Estudios de laboratorio

- Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.
- Ver anexo sobre especificaciones inherentes a las muestras (anticoagulante, temperatura de conservación, etc.).

Figura 1.1. Algoritmo de estudio de anemias



1.3. Criterios diagnósticos

Dado que las determinaciones de laboratorio carecen de sensibilidad y especificidad del 100%, cuando la sospecha diagnóstica es alta se deberán realizar varias pruebas a fin de cumplimentar los criterios mínimos para establecer la etiología de la anemia.

• ANEMIAS CARENCIALES

Anemia ferropénica

Ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, saturación de transferrina disminuida, ferritina sérica baja. Eventualmente puede realizarse medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos), receptor soluble de transferrina (aumentado) y protoporfirina eritrocitaria libre (aumentada).

Anemia megaloblástica

Vitamina B₁₂ sérica disminuida, folato sérico normal o aumentado y folato intraeritrocitario disminuido, se observan en la deficiencia de vitamina B₁₂.

Folato sérico e intraeritrocitario disminuidos y vitamina B₁₂ sérica normal se encuentran en la deficiencia de folato.

• ANEMIA DE LOS PROCESOS CRÓNICOS O DE LA INFLAMACIÓN

Ferremia baja, capacidad de transporte baja, saturación de transferrina normal o ligeramente disminuida, ferritina sérica normal o aumentada. Eventualmente, aumento del hierro medular y receptor soluble de transferrina sérico normal.

• TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

Beta-talasemia menor

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Hb F :< 10 % y Hb A₂: 3,5 - 10%
- o Diagnóstico molecular

Alfa-talasemia

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Diagnóstico molecular
- o Electroforesis de Hb con banda H y cuerpos de inclusión de Hb H

Hemoglobinopatías estructurales

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Electroforesis de Hb: banda en posición anómala
- o Prueba de Hb inestable positiva
- o Afinidad de la Hb por el oxígeno alterada
- o Diagnóstico molecular

Hemoglobinopatías talasémicas

Al menos un criterio que asegure una alteración estructural más un criterio que asegure el fenotipo talasémico:

- o Criterio de anomalía estructural
 - Electroforesis de Hb: banda en posición anómala
 - Prueba de Hb inestable positiva
 - Afinidad de la Hb por el oxígeno alterada
 - Diagnóstico molecular
- o Criterio de fenotipo talasémico
 - Incremento de Hb A₂ y/o Hb F
 - Diagnóstico molecular

• TRASTORNOS DE MEMBRANA

Esferocitosis hereditaria

Al menos tres de los siguientes criterios:

- o Presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica

- o Historia familiar: diagnóstico de certeza en familiar de núcleo primario
- o Algún parámetro o prueba de hemólisis incrementada positivo, con PCD negativa
- o Alguna prueba de chequeo para esferocitosis positiva: criohemólisis, citometría de flujo con 5'EMA, fragilidad osmótica eritrocitaria, etc.
- o Deficiencia de proteína de membrana por PAGE-SDS

- **ENZIMOPATÍAS**

- **Deficiencia de G6PD, PK y otras**

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Actividad enzimática disminuida (por dosaje cuantitativo)
- o Diagnóstico molecular

- **ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNES**

Anemia hemolítica autoinmune

Parámetros de hemólisis (intra y/o extravasculares) positivos.

Prueba de Coombs directa (PCD) positiva

Hemoglobinopatías estructurales



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

2. Hemoglobinopatías estructurales

2.1 Introducción

2.1 Drepanocitosis

2.2 Hemoglobinas inestables

2.1 Introducción

Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones de la síntesis de las cadenas de globinas tanto cuantitativas (síndromes talasémicos o por sobreexpresión), como cualitativas (hemoglobinopatías estructurales) o combinación de ambas (hemoglobinopatías talasémicas) (Tabla 8.13).

B) Hemoglobinopatías estructurales. Generalmente se deben a mutaciones puntuales con sentido equívoco que determinan el remplazo de un aminoácido por otro. Según el defecto funcional que determine se pueden presentar distintos cuadros clínicos:

- Drepanocitosis (síndromes por Hb S): ver ítem 2.1
- Hemoglobinopatías inestables: ver ítem 2.2
- Hemoglobinopatías con afinidad alterada (aumentada o disminuida) por el oxígeno
- Hemoglobinopatías M
- Hemoglobinopatías asintomáticas

2.1 Drepanocitosis (síndromes por hemoglobina S)

La Hb S ($\beta 6^{\text{Glu} \rightarrow \text{Val}}$) es el resultado de una mutación en el codón que codifica el sexto aminoácido de la cadena β globina. El remplazo de valina por ácido glutámico modifica las propiedades físicas y químicas de la molécula, facilitando su identificación en la electroforesis de hemoglobina. La principal característica de la Hb S es su capacidad para formar un polímero con las moléculas adyacentes cuando está desoxigenada, deformando así al eritrocito, que adquiere entonces la forma de hoz típica.

El término síndrome por Hb S incluye a todas las situaciones en las que se hereda el gen *HBB* que codifica para Hb S, ya sea en estado homocigota o heterocigota. El término *enfermedad por Hb S* incluye a los genotipos que se asocian con anemia hemolítica y episodios vasoclusivos dolorosos: Hb S/S, Hb S/C, Hb S/ β^0 talasemia, Hb S/ β^+ talasemia. Las combinaciones de Hb S con Hb O^{Arab}, Hb E o Hb D son menos frecuentes.

Diagnóstico de laboratorio

Hemograma: los niveles de hemoglobina son normales en los heterocigotas y moderada a severamente disminuidos en los homocigotas; en las asociaciones de Hb S con otras hemoglobinopatías están disminuidos en grados variables. El VCM es normal o ligeramente elevado, pero se encuentra francamente disminuido en las asociaciones de Hb S con otras patologías (talasemia). La morfología eritrocitaria es normal en el portador de Hb S; en el homocigota las alteraciones generalmente se presentan luego de los 6 meses de vida, con marcada anisopoiquilocitosis, drepanocitos, dianocitos, policromatofilia y cuerpos de Howell-Jolly.

Electroforesis de hemoglobina: en la electroforesis en acetato o gel de agarosa en medio alcalino la Hb S tiene una movilidad intermedia entre Hb A y Hb A2. En la electroforesis capilar se manifiesta con un pico en zona 5. Dado que hay variantes de hemoglobina bastante frecuentes que en medio alcalino tienen igual movilidad electroforética que la Hb S (Hb D, G^{Phil}, Lepore, Hb Hasharon, etc.), es recomendable realizar también electroforesis en gel de agar en medio ácido para poder separar estas hemoglobinas.

Otras pruebas: las pruebas de drepanoformación inducida por metabisulfito de sodio y/o la del descenso de la solubilidad con ditionito de sodio son característicamente positivas y confirman el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que algunas hemoglobinas poseen también la mutación de la Hb S asociada a otra mutación y drepanoforman. Se pueden dar falsos negativos cuando hay bajo número de eritrocitos con Hb S o aumento de Hb fetal.

Biología molecular: debe quedar reservada para situaciones especiales como ausencia de familiares, transfusiones repetidas o en pacientes con sospecha de genotipos complejos.

En la tabla 2.1 se muestra a título orientativo el comportamiento de algunos valores de laboratorio en distintas variantes de Hb S.

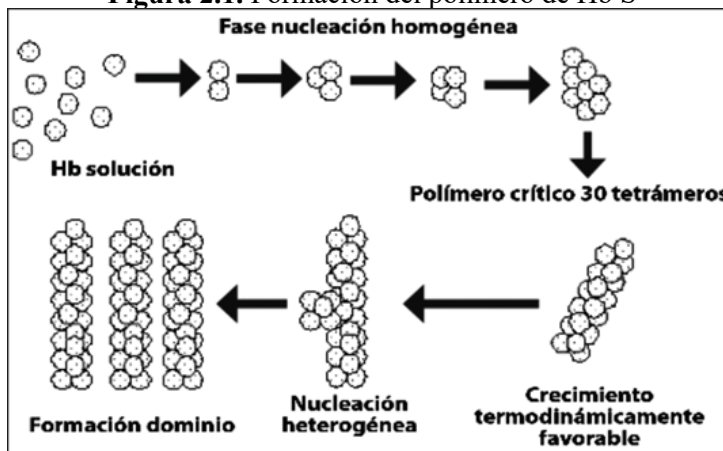
Tabla 2.1. Comportamiento de algunos valores de laboratorio en distintas variantes de Hb S

Prueba	Variantes de Hb S									
	Hb A/S	Hb S/S	Hb S/ β^0	Hb S/ β^+	Hb S/S $^{\alpha-}$	Hb S/S $^{\alpha+}$	Hb S/PHHF	Hb A/S $^{\alpha+}$	Hb A/S $^{\alpha-}$	Hb S/C
Hemograma Hb (g/dL) VCM (fL)	NN	6 - 10 N/lig \uparrow	7 - 11 \downarrow	9 - 12 \downarrow	8 - 9 \downarrow	9 - 10 \downarrow	>12 N/lig \downarrow			
<i>Electroforesis de Hb (medio alcalino)</i>										
Hb A (%)	50 - 65	0	0	10 - 30	0	0	0	> 65	>75	0
Hb A2 (%)	N	N	\uparrow	\uparrow	3,3-3,8	3,3-3,8	N/lig \downarrow	N	N	N
Hb F (%)	< 5	5 - 10*	5 - 15	< 20	2 - 20	2 - 20	> 20	N	N	< 4
Hb S (%)	35 - 45	85 - 95	85 - 95	50 - 80	80 - 90	80 - 90	60	31 - 38	21 - 31	40 - 50
Hb C (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40 - 50

*En algunos haplotipos puede llegar al 40%. N: normal; PHHF: persistencia hereditaria de Hb fetal

Fisiopatología

El evento fisiopatológico primario en la Hb S es la formación del polímero cuando la molécula se desoxigena. La polimerización depende de la concentración intraeritrocitaria de Hb S, el grado de desoxigenación de la hemoglobina, el pH y la concentración de Hb F (Figura 2.1). Los cambios en la viabilidad e integridad de los eritrocitos tienen como consecuencia la hemólisis, extravascular e intravascular, y la vasoclusión, que son las características que definen a la drepanocitosis. La hemólisis, medida crítica de la gravedad de la enfermedad, es responsable de muchas de las complicaciones que se presentan a lo largo de la vida, siendo posible reconocer dos subfenotipos de acuerdo al ritmo hemolítico: el subfenotipo viscosidad/vaso-oclusión y el subfenotipo hemólisis/disfunción endotelial.

Figura 2.1. Formación del polímero de Hb S

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy proteiformes y varían en frecuencia y severidad entre los pacientes, así como a lo largo de la vida de un mismo paciente. Incluyen tres grupos de signos y síntomas: anemia hemolítica y sus complicaciones, dolor y daño orgánico (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Manifestaciones clínicas.

- Anemia y sus complicaciones
 - » Exacerbación de la anemia
 - Hiperhemólisis
 - Secuestro esplénico
 - Crisis aplásicas
 - » Complicaciones relacionadas a transfusiones
 - Síndrome de hiperviscosidad
 - Hemólisis inmune
 - Sobrecarga de hierro
- Dolor
 - » Crisis vasooclusivas
 - » Fallo multiorgánico agudo
 - » Dolor iatrogénico
 - » Dolor neuropático
- Daño orgánico crónico
 - » Complicaciones neurológicas
 - Accidente cerebrovascular
 - Aneurismas
 - ACV hemorrágico
 - ACV isquémico
 - Moyamoya
 - Infarto cerebral silente
 - Accidente cerebrovascular transitorio
 - Velocidad Doppler transcraneal elevada
 - Convulsiones
 - » Complicaciones pulmonares
 - Síndrome de tórax agudo
 - » Complicaciones cardiovasculares
 - Cardiomegalia
 - Miocardiopatía
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Prolapso mitral
 - Hipertensión arterial
 - Hipertensión pulmonar
 - » Complicaciones hepatobiliares y gastrointestinales
 - Colecistitis
 - Litiasis vesicular/barro biliar
 - Secuestro hepático
 - Colestasis intrahepática
 - Hepatitis virales
 - » Complicaciones esplénicas
 - Infarto esplénico
 - Asplenia funcional
 - Hiperesplenismo
 - Secuestro esplénico
 - » Complicaciones del crecimiento y desarrollo
 - Retardo de crecimiento
 - Retardo puberal

- » Complicaciones musculares, óseas y cutáneas
 - Necrosis avascular
 - Dactilitis (síndrome mano/pie)
 - Úlceras de miembros inferiores
 - Miositis, mionecrosis, fascitis
 - Osteomielitis
 - Osteopenia/osteoporosis
- » Complicaciones renales y genitourinarias
 - Insuficiencia renal aguda/crónica
 - Hematuria
 - Priapismo
 - Proteinuria/Síndrome nefrótico
 - Pielonefritis
- » Complicaciones infecciosas
 - Sepsis
 - Meningitis
- » Complicaciones oftalmológicas
 - Estrías angioides
 - Manchas pigmentarias en retina
 - Signo de la coma
 - Glaucoma
 - Hipema
 - Retinopatía proliferativa
 - Hemorragia vítrea
 - Desprendimiento de retina
 - Mancha salmón
- » Complicaciones óticas
 - Sordera

Anemia y sus complicaciones

La severidad de la anemia varía en relación al genotipo. Es más severa en pacientes Hb S homocigotas y doble heterocigotas Hb S/ β^0 talasemia y menos severa en los pacientes con Hb SC y Hb S/ β -talasemia. Si bien los valores se mantienen estables a lo largo del tiempo, los pacientes pueden presentar caída de la hemoglobina por hiperhemólisis, secuestro esplénico y crisis aplásicas.

HIPERHEMÓLISIS

Se define como el descenso de la hemoglobina (20% por debajo del valor basal del paciente), con evidencia de aumento de destrucción eritrocitaria (25% de aumento del recuento de reticulocitos por encima del valor basal, o presencia de eritroblastos circulantes), en ausencia de secuestro esplénico o hepático, infección por parvovirus, hemorragia, toxicidad por hidroxíurea (HU) o deficiencia de folatos. Se acompaña de aumento de LDH y bilirrubina indirecta en relación a los valores basales. La gravedad depende del grado de descenso de la hemoglobina. La hiperhemólisis puede observarse en relación a reacciones transfusionales agudas o retardadas, o acompañando crisis de dolor, infecciones, déficit de G6PD, o tras la administración de drogas. La evaluación de la hiperhemólisis incluye el estudio inmunohematológico a fin de descartar la presencia de aloanticuerpos. La hiperhemólisis asociada a crisis de dolor requiere tratamiento conservador y las transfusiones sólo se indican de acuerdo a necesidad clínica.

La hiperhemólisis secundaria a transfusiones debe sospecharse ya que sus síntomas son similares a las crisis de dolor y es potencialmente mortal. La evaluación de laboratorio de la reacción transfusional hemolítica retardada muestra anemia, hiperbilirrubinemia indirecta y aumento de LDH. La prueba de Coombs a menudo es positiva. El tratamiento es de sostén, debiendo evitarse las transfusiones. La administración de corticoides, gama globulina y rituximab ha sido descripta.

SECUESTRO ESPLÉNICO

Se define como la caída de la Hb al menos un 20% con respecto al valor basal, acompañado del aumento del tamaño del bazo (≥ 2 cm con respecto al valor basal) y es una de las causas principales de morbimortalidad. Los pacientes que no sufrieron autoesplenectomía, pueden presentar agrandamiento súbito del bazo con atrapamiento de una masa eritrocitaria importante. La Hb F probablemente juegue un rol en la atrofia del bazo, y los individuos con niveles altos de Hb F retienen la función esplénica por más tiempo, siendo susceptibles a presentar secuestro esplénico.

Esta complicación se presenta desde los 3 meses a los 5 años, pero ha sido descrita también en las primeras semanas de vida y en pacientes adultos. El cuadro se acompaña de debilidad, disnea, distensión abdominal rápida, dolor, vómitos y shock. A veces hay trombocitopenia. El cuadro puede acompañarse de secuestro hepático.

El tratamiento se basa en corrección de la hipovolemia y transfusiones, debiendo evitarse la hiperviscosidad. La instrucción de los padres, para reconocer esta complicación de manera rápida, ha permitido reducir la mortalidad.

Existe un 50% de recurrencias. A fin de evitarlas se recomienda la esplenectomía, existiendo discrepancias en cuanto al momento óptimo para su realización. Evaluar la esplenectomía luego de dos episodios en pacientes mayores de 3 años.

Todos los pacientes candidatos a esplenectomía deben recibir inmunizaciones previamente y profilaxis antibiótica luego del procedimiento, de acuerdo a las normas de la institución.

CRISIS APLÁSICAS

Las crisis aplásicas (recuento de reticulocitos $<50.000/\mu\text{L}$) se deben a la supresión de la eritropoyesis secundaria a causas infecciosas o inflamatorias. El 70% de estos episodios se asocia a infección por parvovirus. Los pacientes presentan palidez y fatiga sin ictericia. La infección por parvovirus puede asociarse a otras complicaciones de la drepanocitosis, como el secuestro esplénico, la encefalopatía y el síndrome de tórax agudo (STA). La recuperación de la crisis aplásica viene precedida de la aparición de eritroblastos circulantes, seguida del aumento de los reticulocitos. Si bien en la mayoría el cuadro se resuelve de manera espontánea, algunos pacientes necesitan soporte transfusional.

SOBRECARGA DE HIERRO

Si bien la transfusión crónica se asocia con numerosos beneficios, con el tiempo conduce a la sobrecarga de hierro. El diagnóstico de esta patología se realiza por:

- **HISTORIA TRANSFUSIONAL:** en general, 20 transfusiones de GRD se asocian a valores de ferritina >1.000 ng/ml (1 ml de GRD contiene 1,08 mg de hierro, por lo que 1 unidad de GRD contiene aproximadamente 200–220 mg de hierro).
- **LABORATORIO:** Un nivel de ferritina >1.000 mg/L es indicación de comenzar con terapia quelante. Debido a que la ferritina es un reactante de fase aguda, se detectan valores aumentados durante las crisis de dolor, infecciones o cualquier inflamación; por lo tanto, hay que dosarla cuando el paciente está asintomático. Se necesitan tres determinaciones seriadas para tomar cualquier decisión terapéutica.
- **RESONANCIA MAGNÉTICA HEPÁTICA Y CARDÍACA:** Son excelentes métodos para cuantificar los niveles de hierro libre en estos órganos. Valores de RMN T2* de corazón >20 ms son considerados normales, entre 10–20 ms son riesgo intermedio y <10 ms son de alto riesgo para enfermedad cardiológica grave. Los valores de RMN hepática normales son <36 micromol/g; valores mayores se clasifican como sobrecarga hepática leve, moderada y severa.

La terapia quelante se describe en la sección de tratamiento.

Dolor

El dolor es la manifestación principal de la drepanocitosis. La crisis vasooclusiva dolorosa se define como el episodio doloroso que dura al menos cuatro horas. Las crisis de dolor representan la primera causa de hospitalización y generalmente preceden a otras complicaciones de la enfermedad como el STA. El dolor puede ser agudo, subagudo, crónico o esporádico.

Se presenta desde la infancia y es mayor durante la segunda década. La frecuencia de las crisis varía entre

y para cada paciente. Así, el 60% tiene al menos un episodio severo por año. La duración es variable, desde horas a días. Los adolescentes y adultos pueden presentar dolor crónico. La presencia de 3 ó más episodios de dolor por año se asocia con disminución de la expectativa de vida.

Existen tres factores que pueden predecir la frecuencia:

- **GENOTIPO:** coexpresión de genotipo α/β talasémico. β^+, α y Hb C disminuyen la frecuencia de las crisis. La Hb fetal tiene efecto protector.
- **HEMOGLOBINA:** los pacientes con niveles de Hb más altos tienen crisis más frecuentes.
- **MICROAMBIENTE:** hipoxia nocturna, apnea del sueño, déficit nutricional (vitamina A), factores emocionales, cambios de temperatura, exposición al frío, deshidratación, acidosis, infección, ingesta de alcohol, tabaco, cirugía, actividad física excesiva e hipertensión arterial son factores de mayor severidad.

La piedra angular del manejo del dolor es el reconocimiento de su existencia y la evaluación de la severidad. Para alcanzar un buen control del dolor, se debe realizar previamente una correcta valoración de causas, mecanismos e intensidad del mismo, lo que permitirá la elección de la mejor estrategia terapéutica, logrando alivio del dolor con el mínimo de efectos adversos. Esta valoración debe ser continua, dado que el proceso patológico y los factores que influyen sobre el dolor cambian con el transcurso del tiempo.

CAUSAS Y MECANISMOS

Los tipos de dolor dependen de la presentación clínica y la fisiopatología que los origina (Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Tipos de dolor

Mecanismo	Causas
Nociceptivo Somático profundo Somático superficial	Crisis vasoclusivas, infarto óseo, priapismo, dactilitis, dolor incidental Ulceras cutáneas, dolor incidental
Visceral	Infarto de órgano, apendicitis, secuestro esplénico, pancreatitis, colecistitis, úlcera gástrica
Neuropático Periférico Central Crisis vasoclusivas	Evento cerebro-vascular, síndrome talámico, sensibilización central
Mixto	Crisis vasoclusivas

Prevención

- Asistencia regular al control del especialista
- Educación para el paciente y su entorno
- Mantener buena hidratación
- Evitar ejercicio extenuante
- Evitar nadar en agua fría
- Evitar lugares fríos o muy cálidos
- Evitar factores precipitantes (deshidratación, infecciones, altitud, acidosis, diuréticos, hipoxia)
- Conocimiento sobre tratamiento preventivo del dolor considerando dosis terapéuticas y adherencia al tratamiento

Evaluación:

- “Dolor es aquello que la persona que lo experimenta dice que es, y existe cuando la persona dice que existe” (McCaffery M & Beebe A). El dolor es único, multidimensional y subjetivo.
- La elección del método de valoración debe adecuarse a la edad y al desarrollo cognitivo del paciente. En pediatría se utilizan dos tipos de medición:
- Mediciones conductuales: se fundamentan en la observación de las modificaciones de la conducta del niño en situación de dolor. Se utilizan durante la etapa preverbal o en niños con alteraciones cognitivas. Siempre se debe escuchar la opinión de los padres.
- Autoinforme: a partir de los tres años de edad, la mayoría de los niños tiene capacidad para comprender el concepto de dolor, percibir su intensidad, señalar el sitio e informarlo. Es el método de elección

del proceso de evaluación.

- Escalas para medir la intensidad del dolor:
- † Para menores de 6 años (Adaptación de la escala conductual del Instituto Gustave-Roussy). Cuando hay 6 o más signos significan dolor severo:
 - Signos directos
 - Protección antálgica en reposo
 - Protección espontánea de zonas dolorosas
 - Actitud antálgica en movimiento
 - Reacción a la movilización pasiva
 - Reacción al examen de zonas dolorosas
 - Expresión voluntaria
 - Quejas somáticas
 - Localización de zonas dolorosas
 - Atonía psicomotriz
 - Falta de expresividad
 - Desinterés por el mundo exterior
 - Lentitud y escasez de movimientos.
- † Para mayores de 6 años
- Escala visual análoga (Figura 2.2): Variante de lo anterior. Sobre una línea de 10 cm se explica lo mismo y se permite que el paciente señale cual es su dolor. Esta escala es más sensible, aunque al ser más subjetiva se utiliza en niños mayores.

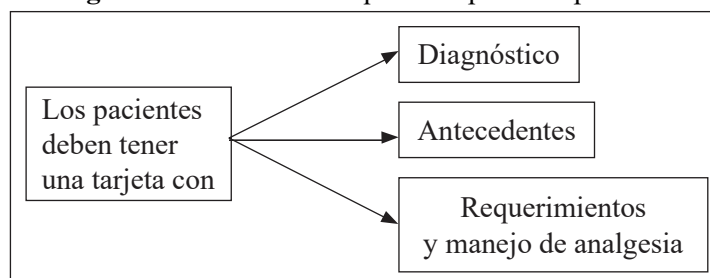
Figura 2.2. Escalas de dolor - 0: no hay dolor; 1-3: dolor leve; 4-6: dolor moderado; 7-9: dolor severo; 10: dolor intolerable.



Manejo del dolor

Los pacientes deben siempre llevar encima información sobre su enfermedad (Figura 2.3).

Figura 2.3. Información que debe portar el paciente



El dolor se puede manejar en forma ambulatoria o requerir internación.

Ambulatoria: En pediatría, los padres deben ser educados para el manejo oral de la analgesia e hidratación. Cuando la analgesia oral es insuficiente o los síntomas sugieren complicación deben concurrir al hospital.

Internación: la estrategia para el manejo debe considerar:

- ✓ elección del analgésico: tipo, dosis y vía
- ✓ mantenimiento
- ✓ identificar y tratar efectos adversos
- ✓ evaluación de respuesta: eventual rotación de analgesia
- ✓ suspensión

El manejo médico inicial debe enfocarse en:

1. proveer control rápido del dolor
2. detectar complicaciones que requieran de tratamiento específico:
 - ✓ infección
 - ✓ deshidratación
 - ✓ síndrome torácico agudo
 - ✓ anemia severa
 - ✓ colecistitis
 - ✓ esplenomegalia
 - ✓ crisis abdominales
 - ✓ eventos neurológicos
 - ✓ priapismo

Control del dolor: Consta de:

1. explicación. La falta de explicación acerca del dolor y de las perspectivas de aliviarlo, sumado a la pérdida del control de la situación, hace que el niño se enoje, asuste y aísle, empeorando la percepción del dolor
2. reposo
3. hidratación
4. oxigenoterapia (si fuera necesario)
5. analgésicos. El tratamiento analgésico apropiado debe elegirse de acuerdo a la severidad del dolor y a los mecanismos involucrados.

La OMS propone los siguientes lineamientos básicos para el manejo del dolor:

- Por boca: siempre que sea posible la vía de elección es la oral. Si se usa a dosis equianalgésicas, es tan efectiva como la vía parenteral.
- Por reloj: los analgésicos deben ser administrados de forma regular y no según dolor. El objetivo es prevenir la aparición de dolor, para ello es necesario que el paciente reciba la dosis antes que el dolor reaparezca.
- Para cada paciente: toda medicación se debe dosificar según las circunstancias de cada paciente. Lo deseable es establecer una dosis que evite que sienta dolor antes de la próxima crisis. La dosis de opioide adecuada es la que alivia el dolor con el mínimo de efectos adversos.
- Por escalera: el esquema analgésico se elige según la intensidad del dolor: (Figura 2.2)

Analgesicos utilizados:

- » Dolor leve
 - Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)
 - Ibuprofeno
 - Naproxeno
 - Paracetamol
- » Dolor moderado:
 - Opioides débiles
 - Codeína (no se recomienda en menores de 12 años)
 - Tramadol
- » Dolor severo:
 - Opioides fuertes
 - Morfina

- Metadona
- Fentanilo

Antinflamatorios no esteroides: se emplean solos para el alivio del dolor leve o combinados con opioides para el alivio del dolor moderado o severo. Ibuprofeno y naproxeno son los universalmente aceptados para usar en drepanocitosis. Son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas centrales y periféricas. Todos poseen efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Estas drogas tienen un efecto techo, es decir que no se obtiene mayor analgesia al incrementar la dosis, ni al combinar dos drogas de esta misma familia. Tanto el incremento de dosis como la combinación de estas drogas aumentan sus efectos adversos. No hay evidencia que avale seguridad o eficacia de un AINE sobre otro. Dosis:

- Ibuprofeno: 5- 10 mg/kg cada 6 hs (dosis máxima 2,4 g/día)
- Naproxeno: 5-7 mg/kg cada 8-12 hs (dosis máxima 1 g/día).

Los efectos adversos se dividen en:

- predecibles (dosis dependientes)
 - o gastrointestinales: gastritis, hemorragia digestiva, úlcera gástrica, dispepsia
 - o hematológicos: inhibición reversible de la agregación plaquetaria
 - o renales: retención hídrica, fallo renal, nefritis intersticial
 - o hepáticos: elevación de transaminasas
- impredecibles (no dosis dependiente)
 - o reacciones alérgicas, rash
 - o cefalea, confusión
 - o trombocitopenia, agranulocitosis, aplasia

Paracetamol: actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Tiene efecto analgésico y antipirético. Una ventaja sobre los AINEs es que no produce gastritis ni alteración a nivel plaquetario, lo que permite que pueda ser asociado a los primeros, pues al tener diferentes mecanismos de acción aumenta la eficacia analgésica sin sumar efectos adversos. No produce daño renal ni hepático, pero debe utilizarse con cuidado en niños con enfermedad hepática. Dosis:

- niños: 10-20 mg/kg cada 6 hs, vía oral
- adultos: 500-1.000 mg cada 6 hs, vía oral (dosis máxima 4 g/día)

Opioides: la codeína es un opioide débil ampliamente utilizado. Su eficacia y seguridad están supeditadas a la variabilidad genética en el metabolismo de la droga. La codeína es una prodroga que es convertida por la enzima CYP2D6 en su metabolito activo morfina, por lo que su eficacia entonces va a estar dada por la cantidad de metabolito activo formado. Las expresiones variables de las enzimas involucradas traen como consecuencia diferencias interraciales e interindividuales en la tasa de conversión y en la concentración plasmática del metabolito activo. Se recomienda no utilizar en niños menores de 12 años. Dosis: 1-1,5 mg/kg, cada 4-6 hs, por vía oral.

El tramadol es un opioide débil sintético derivado de la morfina. Sus mayores ventajas son que no produce constipación y que tiene efecto sobre el dolor neuropático. Dosis:

- niños: 1-2 mg/kg cada 6-8 hs, vía oral o endovenosa; dosis máxima 3-6 mg/kg/día
- adultos: 50 –100 mg cada 6-8 hs, vía oral o endovenosa; dosis máxima 400 mg/día

La morfina es la droga patrón del grupo de opioides potentes, con la que se comparan las propiedades equianalgésicas de otros fármacos. Es más económica, existen preparaciones magistrales, es de gran accesibilidad, su administración se puede realizar por diferentes vías (oral, endovenosa, subcutánea, intratecal, rectal, epidural) y como no tiene dosis tope se puede aumentar hasta aliviar el dolor. La indicación de morfina se basa en la intensidad del dolor y no en el pronóstico de vida del paciente. En el fallo renal la excreción del metabolito activo se encuentra disminuida, por lo que es necesario reducir las dosis para evitar efectos adversos. En fallo hepático se debe aumentar el intervalo.

Dosis inicial*:

- vía oral: 0,15-0,30 mg/kg cada 4 hs

- vía endovenosa o subcutánea continua: 0,03-0,06 mg/kg/hora
- vía endovenosa o subcutánea intermitente: 0,05-0,15 mg/kg cada 4 hs
- *En menores de 6 meses usar 1/3-1/4 de la dosis y con monitoreo

Rescates:

- vía endovenosa continua: 25% de la dosis/kg/hora
- vía endovenosa intermitente: 25% de la dosis
- vía oral: 50% de la dosis

Aumento de dosis, con más de dos rescates:

- vía endovenosa continua: 15% por hora
- vía endovenosa intermitente: 25% de la dosis
- vía oral: primer aumento 50% de la dosis, siguientes 25% de la dosis

Descenso de dosis:

- más de 3 días por vía endovenosa o de 7 días por vía oral: 25% cada 48 horas
- no debe modificarse el intervalo entre dosis.

Fórmulas magistrales:

- solución acuosa 20/00: clorhidrato de morfina 2.000 mg
 agua destilada 1.000 ml
 se puede preparar en cualquier concentración (3, 6, 100/00)
- preparación sublingual: clorhidrato de morfina 500 mg
 agua destilada 25 ml
 1 gota= 1mg.

Siempre y desde el inicio del tratamiento deben utilizarse laxantes al indicar morfina.

Equivalencias:

- de vía endovenosa a oral: multiplicar por 2,5
- de vía oral a endovenosa: dividir por 2,5
- de vía oral a subcutánea: dividir por 2
- de vía subcutánea a oral: multiplicar por 2

La metadona y el fentanilo en general no son de utilidad en drepanocitosis y deben ser manejados por el especialista.

Consideraciones sobre la administración de opioides:

- ✓ Aunque la vía de administración oral es la de elección, el paciente que requiere alivio urgente por dolor severo debe ser tratado con opioides parenterales (vía subcutánea o endovenosa).
- ✓ No deben administrarse simultáneamente dos opioides, ya que pueden antagonizarse entre sí y provocar mayor dolor.
- ✓ Cuando se administran opioides por vía oral, es de buena práctica aumentar la dosis nocturna al doble para permitir ocho horas de sueño sin interrupciones, permitiendo un descanso adecuado.

Técnicas no farmacológicas para el control del dolor: son todas aquellas técnicas, prácticas y métodos diseñados para brindar bienestar físico emocional, mental y espiritual, sin la utilización de medicinas, ya sean estas alopáticas u homeopáticas. Si bien algunas de estas prácticas pueden ser enseñadas al paciente para su autoadministración, como es el caso de la meditación o técnicas de respiración, otras tantas requieren la participación activa de un facilitador. Han demostrado ser muy útiles como terapia complementaria de la analgesia en situaciones de dolor acompañado de ansiedad. Algunas de ellas son: técnicas sensorceptivas como el Reiki, sonidos con cuencos, técnicas de respiración, visualización, imaginación guiada, bioenergética, meditación guiada o con mantras, arte terapia.

El manejo del dolor en pacientes con drepanocitosis es multidisciplinario

Daño orgánico crónico

Complicaciones neurológicas

Accidente cerebrovascular (ACV): ocurre en el 11% de pacientes menores de 20 años y en 24% de los adultos hasta los 45 años. El pico máximo de incidencia es entre 2-10 años. Los territorios más frecuentemente involucrados son la carótida interna distal y proximal de la cerebral anterior y media. El ACV es isquémico o trombótico en el 75% de los pacientes pediátricos, siendo más frecuente el hemorrágico en los adultos.

La presión sistólica elevada, la leucocitosis y la anemia severa se correlacionan con injuria cerebral.

Los eventos agudos en sistema nervioso central (SNC) están asociados con edad, antecedentes de ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) y síntomas neurológicos.

Prevención primaria de ACV isquémico:

En la tabla 2.4 se muestran los valores para interpretación de resultados del Doppler transcraneal (DTC).

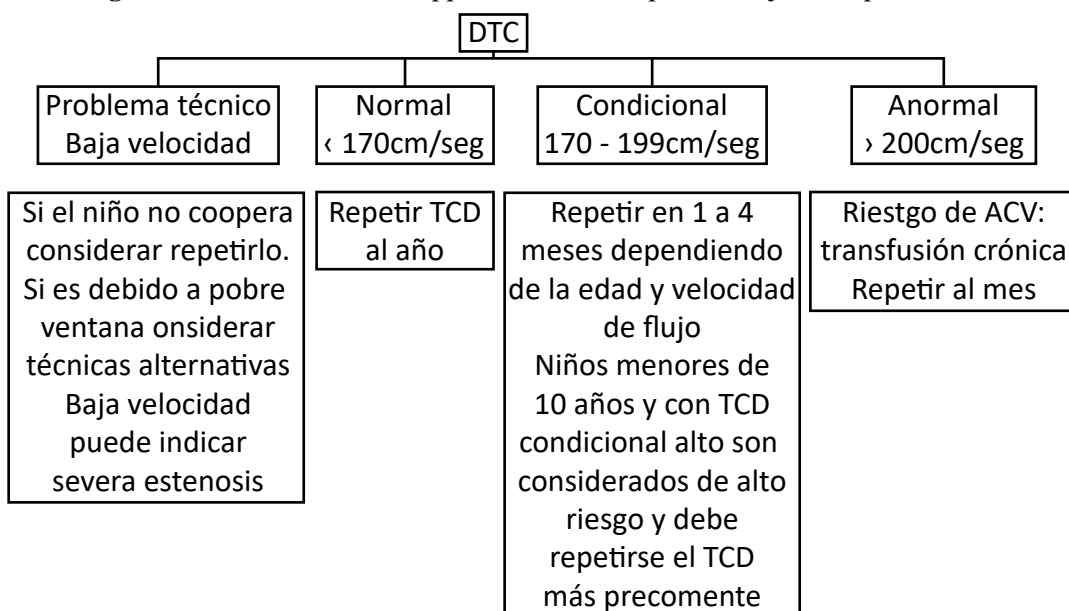
Tabla 2.4. Interpretación de resultados del Doppler transcraneal

Normal		< 170 cm/seg
Condicional	Bajo	170 - 184 cm/seg
	Alto	185 - 199 cm/seg
Anormal		> 200 cm/seg

Este estudio detecta niños con riesgo de ACV cuando la velocidad de flujo es mayor de 200 cm/seg en carótida interna distal o cerebral media proximal. El 10% de pacientes con S/S y S/β talasemia tienen velocidad de flujo >200 cm/seg. La frecuencia de realización de DTC para prevención del ACV se muestra en la figura 18. Con DTC anormal la conducta terapéutica es transfusión crónica y tratamiento quelante.

El patrón oro con las transfusiones es mantener la Hb S por debajo del 30%. La frecuencia transfusional es individual para cada paciente y debe evaluarse de acuerdo al nivel de Hb S pretransfusional. La media es 4 semanas (3-5). Los valores significativos de disminución de la velocidad de flujo se constatan luego de 10 meses de transfusiones. Las transfusiones no deben suspenderse aún en pacientes con DTC normal, ya que al año de suspendidas el 50% recidiva (ACV, STA o crisis de dolor). Las transfusiones crónicas disminuyen el riesgo de ACV primario en el 92% del grupo de alto riesgo.

Figura 2.4. Frecuencia de Doppler transcraneal para manejo de la prevención



Manejo del ACV:

Ante sintomatología compatible con ACV deberán realizarse imágenes para la confirmación del mismo: TAC (isquemia–hemorragia), RMN (no administrar contraste hiperosmolar).

La terapia transfusional puede requerir transfusión simple, eritroaféresis o exsanguinotransfusión; la decisión de transfusión–exsanguinotransfusión está en relación al nivel de hemoglobina. Objetivo: disminuir Hb S <30%. El nivel de hemoglobina post-procedimiento no debe ser mayor 11 gr/dl.

En pacientes sin tratamiento la mortalidad es de 20-70% de secuelas motoras y déficit intelectual.

ACV secundario/recurrente:

- ✓ Sin tratamiento: El 50-90% tienen ACV recurrente
- ✓ Con tratamiento: El 10-23% tienen ACV recurrente

Transfusión y tratamiento quelante son la mejor opción para pacientes con ACV

En paciente con ACV–ACV/recurrente en régimen transfusional debe evaluarse donante para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

enfermedad cerebrovascular preexistente: además del DTC deben realizarse RMN y angiorresonancia (ARM), con el objetivo de pesquisar imágenes parenquimatosas y vasculopatía cerebral. Se deben investigar especialmente:

- ✓ imágenes parenquimatosas
 - localización: cortical/subcortical
 - leucoencefalopatía
 - infarto
- ✓ vasculopatía: estenosis: localización, longitud, severidad

Infarto cerebral silente (ICS): se define como imágenes patológicas en la RMN sin historia de síntomas neurológicos de ACV. La frecuencia es de 20-27% en niños menores de 6 años y 37% antes de los 14 años. El hallazgo de ICS se asocia con compromiso neurocognitivo y riesgo de ACV. El ICS puede ocurrir a pesar de las transfusiones crónicas (28%) para la prevención de ACV recurrente. La hidroxiurea puede prevenir/reducir la progresión de ICS.

Síndrome de Moya–Moya: puede constatarse en pacientes con antecedentes de ACV. Se asocia con deterioro intelectual y riesgo de eventos cerebrovasculares posteriores (ACV–AIT). El manejo va desde la transfusión crónica (prevención de ACV secundario) a técnicas neuroquirúrgicas directas o indirectas de revascularización. Debe evaluarse el seguimiento y conducta con el servicio de neurocirugía.

Recomendaciones para complicaciones neurológicas: se detallan en la tabla 2.5.

Complicaciones pulmonares

Síndrome de tórax agudo: es un evento pulmonar caracterizado por síntomas respiratorios (dolor, tos, hipoxia, taquipnea), fiebre y nuevo infiltrado pulmonar. Es la segunda causa de hospitalización en pacientes con drepanocitosis. Su diagnóstico y tratamiento precoz disminuyen la morbimortalidad.

Factores predisponentes: la incidencia de STA es dependiente de edad, genotipo y manifestaciones hematólogicas. Es tres veces más común en niños que en adultos, siendo más severo en éstos. El pico de incidencia en la edad pediátrica es de 2-4 años. El STA es más común en los genotipos Hb S/S y S/β⁰ talasemia, y menos frecuente en Hb S/C y S/β⁺. La coexpresión de deleciones del gen α, recuento plaquetario aumentado, Hb fetal aumentada y anemia severa disminuyen la incidencia, mientras que la leucocitosis la aumenta.

Coexpresión de patología y fármacos: los pacientes asmáticos tienen mayor riesgo de STA, al igual que la anestesia y el tratamiento analgésico, los cuales pueden producir hipoventilación y atelectasia.

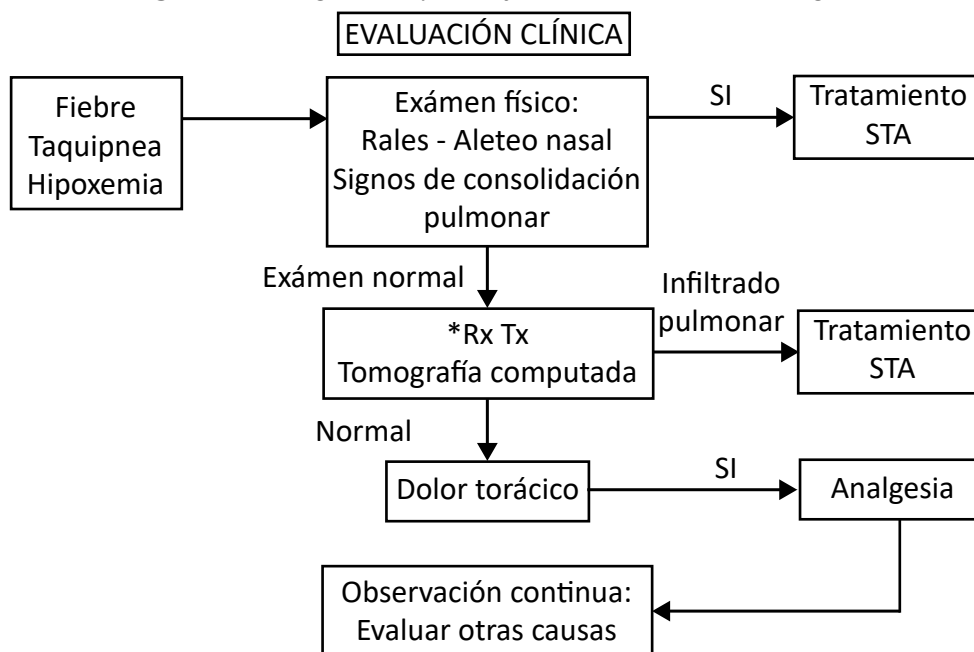
El 50% de los STA ocurre después de hospitalización por crisis de dolor. Con posterioridad al STA puede ocurrir ACV (media 2 semanas); el mismo es secundario al impacto de la inflamación en el flujo cerebral.

Tabla 2.5. Recomendaciones para el manejo de las complicaciones neurológicas

- » Información a familia y paciente sobre los síntomas de accidente cerebrovascular
- » Evaluación de imágenes (su frecuencia estará en relación a los resultados)
 - o Doppler transcraneano
 - o Resonancia magnética
 - o Angiorresonancia
- » Evaluación neurocognitiva: lenguaje, comprensión, inteligencia, memoria
- » Prevención de ACV primario
 - o Doppler transcraneal en mayores de 2 años
 - o La frecuencia se correlacionará con los resultados
 - o Pacientes de alto riesgo: transfusión crónica (simple-eritrocitaféresis) y tratamiento quelante
- » ACV / ACV secundario
 - o Transfusión crónica
 - o Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
 - o Hidroxiurea
- » Manejo psicosocial

Causas

La etiología es generalmente multifactorial. En el 38% de los STA se puede constatar la causa: infección, embolia grasa o infarto pulmonar. Los agentes etiológicos de las infecciones son, por orden de frecuencia: Clamidia, Mycoplasma, Virus sincicial respiratorio, Estafilococo coagulasa positivo, S. pneumoniae, Parvovirus, Rinovirus, Influenza (evaluar epidemia N1 H1). El diagnóstico de embolia grasa se basa en la identificación de macrófagos cargados de lípidos en sangre, orina, esputo inducido o lavado broncoalveolar. El antecedente de dolor óseo sugiere el diagnóstico presuntivo de infarto de médula ósea y embolización. Diagnóstico y manejo: en la figura 2.5 se muestra un flujograma para la evaluación clínica y manejo terapéutico del STA.

Figura 2.5. Diagnóstico y manejo del síndrome de tórax agudo

*Los hallazgos radiológicos pueden ser tardíos, evaluar tomografía computada ante diagnóstico presuntivo

El manejo del STA debe comprender:

1. Mantener adecuada ventilación: incentivar la espirometría para pacientes hospitalizados por dolor con tratamiento analgésico (opioides), por la depresión del SNC e hipoventilación (frecuencia cada 2 horas).
2. Evaluación de laboratorio e imágenes: hemograma, básico de coagulación, hemocultivo, virológico, imágenes (radiografía de tórax y TAC, preferentemente helicoidal).
3. Saturometría y oxigenoterapia: los pacientes hipoxémicos requieren oxigenoterapia o B-Pap pudiendo necesitar asistencia respiratoria mecánica.
4. Antibióticos: los pacientes sin adherencia a profilaxis con penicilina o esquema de vacunación antineumocócica deben tener cobertura para neumococo. Se sugiere cefalosporinas de tercera generación; la vancomicina tiene cobertura para estafilococo aureus. Cuando influenza es endémico incluir oseltamivir.
5. Manejo hidroelectrolítico: la hidratación endovenosa en pacientes con STA tiene riesgo de edema pulmonar si se utilizan líquidos hipotónicos. Se sugiere esquema de hidratación con dextrosa al 5% y 75 mEq de Na para reducir el riesgo de hiponatremia.
6. Transfusión simple/exsanguinotransfusión parcial: la decisión está en relación del nivel de hemoglobina. La transfusión mejora la saturación de oxígeno y el nivel de hemoglobina. La indicación precoz dentro de las 24 hs mejora la recuperación. La exsanguinotransfusión está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes no anémicos, en los cuales el nivel de hemoglobina puede incrementarse a >11 g/dL.
7. Analgesia: preferentemente utilizar AINEs por el efecto depresor de los opioides.
8. Hidroxiurea: los pacientes con antecedentes de STA deben iniciar terapéutica con HU. En pacientes adultos disminuye la tasa de recurrencia en un 50% y el requerimiento transfusional en un 30%. En pacientes pediátricos de 8-17 meses de edad en tratamiento con HU la incidencia del STA se redujo 73% en el curso del segundo año de tratamiento. En la población pediátrica con STA recurrente que no responde a la HU o no tiene adherencia a la terapia está indicada la transfusión crónica.
9. Corticoides: su uso es controvertido como tratamiento adyuvante por el riesgo de readmisión por crisis de dolor.
10. Asma y drepanocitosis: en pacientes asmáticos con STA utilizar broncodilatadores cada 4 horas. NO se recomienda su utilización en pacientes no asmáticos.

STA recurrente se asocia con enfermedad pulmonar y muerte precoz
--

Evaluar donante histocompatible para trasplante de células hematopoyéticas
--

Complicaciones cardiovasculares

Hipertensión pulmonar (HP): es una complicación de frecuencia variable. Se define por una presión media de la arteria pulmonar de 25 mmHg determinada por cateterismo cardíaco (patrón oro para diagnóstico) o, indirectamente, por estudio ecocardiográfico que demuestre presión sistólica de la arteria pulmonar aumentada, evaluada por velocidad de regurgitación en tricúspide $>2,7$ m/s. Estos hallazgos no equivalen a HP y el valor predictivo es del 25–33% en la población adulta. En pediatría el cateterismo cardíaco se realiza poco frecuentemente, por lo que los datos de HP son limitados y restringidos al ecocardiograma, teniendo menor valor predictivo de pronóstico que en adultos.

La patogénesis es multifactorial y se asocia con alta tasa de hemólisis, biodisponibilidad de óxido nítrico, hipoxemia crónica, insuficiencia renal, úlceras en miembros inferiores, edad, intolerancia al ejercicio, estado de hipercoagulabilidad y asplenia.

Tratamiento y seguimiento se deben realizar en forma conjunta con Cardiología. Debe evaluarse donante histocompatible para el trasplante de células hematopoyéticas.

Complicaciones hepato biliares y gastrointestinales

Secuestro hepático: se observa en 10% de los pacientes y se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia súbita dolorosa, náuseas, fiebre e ictericia; el laboratorio muestra agravamiento de la anemia y ligero aumento de transaminasas y de bilirrubina. El cuadro cede en menos de 2 semanas con analgesia e hidratación. El tratamiento consiste en expansión y transfusión simple, debiendo evitarse la hiperviscosidad. En determinados casos se debe evaluar la necesidad de exsanguinotransfusión.

Complicaciones esplénicas

Se deben a la interacción única del órgano con los drepanocitos y a la posterior disfunción de éste. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran el secuestro esplénico, ya tratado en otra sección, el infarto, y el hiperesplenismo con exacerbación de la anemia. Los infartos, si bien pueden desarrollarse de manera aguda, suelen ser crónicos ocasionando hipoesplenía o asplenía, responsables de mayor susceptibilidad a las infecciones.

Complicaciones del crecimiento y desarrollo

Los niños con drepanocitosis tienen peso, talla e índice de masa corporal significativamente más bajos con respecto a individuos control, así como también retardo puberal. La causa es multifactorial y puede explicarse por la asociación de nutrición inadecuada, función endócrina anormal y mayor gasto calórico relacionado con la anemia, la expansión medular y el aumento de actividad cardiovascular.

Complicaciones musculares, óseas y cutáneas

Dactilitis, necrosis avascular, osteomielitis, osteopenia, osteoporosis y úlceras en miembros inferiores son frecuentes en la drepanocitosis. Sus características son similares a las de la población general pero se manifiestan en edades más tempranas y su evolución suele ser mala. La principal etiología causante de estas complicaciones es la vasoclusión, pero la infección, la hemólisis y otras comorbilidades, como diabetes o enfermedades reumatológicas, favorecen su aparición. El edema, eritema y la fiebre son consecuencia de la necrosis tisular y la hemólisis y los pacientes suelen presentar dolor en el sitio afectado.

Necrosis avascular (NAV): es la complicación ósea más grave; en los niños la localización más frecuente es la femoral. La incidencia aumenta en los pacientes que coheredan α talasemia y en aquéllos que presentan una tasa elevada de crisis de dolor y hematocritos elevados. La fisiopatología no se conoce pero se postula que es el resultado de la obstaculización de los sinusoides medulares, la necrosis medular y la cicatrización con aumento de la presión intramedular, necrosis de la superficie articular, resorción ósea y colapso epifisario. El diagnóstico se basa en la sospecha y el uso de RMN y radiografías; la RMN puede identificar cambios antes que los estudios convencionales. El tratamiento es limitado y a menudo desalentador. A pesar de la intervención temprana, el remplazo de cadera puede llegar a ser necesario. La epidemiología de la NAV de cabeza del húmero es similar a la de la femoral aunque en general los pacientes presentan menos síntomas.

Osteomielitis: es otra complicación ósea frecuente, que debe sospecharse para proceder a realizar los estudios necesarios (imágenes y cultivos) previo al tratamiento antibiótico, el que deberá cubrir inicialmente *Salmonella* y *Staphylococcus aureus*, y se modificará en base a los resultados bacteriológicos.

Úlceras de miembros inferiores: se presentan a partir de la adolescencia y constituyen un problema grave. Un conjunto de factores son responsables de su aparición, siendo importante la mayor presión venosa en las piernas. Son menos frecuentes en individuos con concentración alta de Hb F. La incompetencia venosa sería responsable de la aparición y curación lenta de las úlceras. El subfenotipo hemolítico con la menor biodisponibilidad de óxido nítrico favorecería el desarrollo de esta complicación. El tratamiento requiere debridación, higiene, reposo y elevación del miembro afectado. Se recomienda el uso preventivo de medias de compresión elástica. La recurrencia de las úlceras en miembros inferiores acompañadas de mionecrosis obliga a descartar diabetes como comorbilidad.

Complicaciones renales y genitourinarias

Complicaciones renales: Las más frecuentes son hipostenuria, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico y uremia. La producción de eritropoyetina está disminuida posiblemente por daño renal.

La hipostenuria se desarrolla en etapa temprana y puede ser revertida temporalmente por las transfusiones. El medio hipertónico de la médula renal favorece la falciformación, lo que determina un menor flujo y alteración del sistema de contracorriente. La pérdida obligatoria de agua favorece la deshidratación. La nicturia y la enuresis son frecuentes. La pérdida de sodio puede ocasionar hiponatremia.

La hematuria, secundaria a necrosis papilar, suele ser leve pero en algunas circunstancias es macroscópica. Puede ser, además, la presentación de un tumor renal, habiéndose observado una incidencia alta entre los pacientes con drepanocitosis.

La proteinuria con frecuencia progresa a síndrome nefrótico y posteriormente a fallo renal, causa común de muerte entre los adultos. La microalbuminuria (relación albumina/creatinina >20) se presenta en 40% de los adultos y en un porcentaje similar en niños entre 10 y 18 años. La proteinuria se asocia a niveles bajos de hemoglobina, VCM elevados, leucocitosis y mayor severidad clínica.

La uremia es una complicación poco frecuente en niños y puede ser el resultado de síndrome nefrótico o glomerulonefritis. La naturaleza de la lesión no es clara y puede ser consecuencia del depósito de hierro, complejos antígeno anticuerpo o fagocitosis mesangial de drepanocitos.

Priapismo: el priapismo se puede presentar a cualquier edad y suele ser desencadenado por múltiples factores (estimulación sexual prolongada, fiebre, exposición al frío, falta de evacuación de la vejiga, deshidratación). Se describen diferentes formas de presentación de esta complicación:

- ✓ múltiples episodios breves (entre 2-3 horas)
- ✓ prolongado agudo (< 24 horas), que puede durar semanas
- ✓ crónico (induración indolora de años de duración)
- ✓ agudo-crónico, con episodios de dolor que complican la induración crónica.

La intervención temprana evita la fibrosis peneana y la impotencia. No hay una guía para su tratamiento y se recomienda:

- ✓ orinar frecuentemente
- realizar ejercicios
- ✓ incrementar la ingesta de líquidos
- ✓ iniciar el tratamiento analgésico

De no resolverse en horas requiere tratamiento parenteral, aspiración intracavernosa e instilación de un agonista α . La utilidad de las transfusiones de GRD es controvertida. La cirugía se considera si el cuadro no resuelve luego de 12-24 horas de instituido el tratamiento.

Complicaciones infecciosas

Las infecciones son una causa común de muerte. El riesgo de sepsis y meningitis es superior al 15 % en niños menores de 5 años, con una mortalidad del 30%. La sepsis a neumococo es 400 veces mayor que en la población normal, mientras que la sepsis a H. influenzae es 2-4 veces más frecuente. Las infecciones producidas por estos microorganismos son más frecuentes y severas que en la población general. La vulnerabilidad depende de la disfunción esplénica; tener en cuenta que el hecho de palpar el bazo no significa que su función esté conservada.

Ante un paciente con hipertermia se debe proceder a realizar, además del examen físico completo, hemograma, cultivos (fauces, sangre y orina) y radiografía de tórax. Se deben administrar antibióticos por vía parenteral hasta obtener el resultado de los estudios. El manejo ambulatorio o en internación depende de la situación clínica de los mismos.

La prevención de las infecciones exige, además de la administración profiláctica de penicilina, las inmunizaciones regulares, incluyendo vacunación contra Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, virus Hepatitis A y B, y vacuna antigripal.

Complicaciones oftalmológicas

Ocurren en más del 90% de los pacientes y suelen ser de naturaleza insidiosa, exigiendo el control anual para su detección. La evaluación requiere determinación de la agudeza visual, medición de la presión ocular, examen de las estructuras anteriores y posteriores del ojo, incluyendo la retina, y angiografía con fluoresceína.

La retinopatía puede ser proliferativa o no proliferativa. La retinopatía no proliferativa se produce por el infarto arteriolar retiniano con hemorragia y no requiere tratamiento. La complicación más grave es la retinopatía proliferativa, que puede progresar a la ceguera. La isquemia macular y la ceguera a los colores han sido reportadas como prevalentes en los pacientes con drepanocitosis, aun sin evidencia de lesiones

retinianas. La pérdida aguda y dolorosa de la visión por oclusión de la arteria central de la retina puede resolverse espontáneamente, pero se recomienda la exsanguinotransfusión cuando ambas arterias se encuentran comprometidas.

Complicaciones óticas

La sordera ha sido reportada en pacientes jamaquinos y americanos, no teniendo relación con historia previa de otitis media o meningitis. La fisiopatología de esta complicación estaría relacionada a la falciformación en el lecho vascular coclear.

Tratamiento

Las terapéuticas disponibles para esta enfermedad incluyen tratamiento transfusional, hidroxiurea, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y tratamiento quelante de hierro.

Terapia transfusional

Los principales objetivos a alcanzar con la terapia transfusional son:

- ✓ mejorar la capacidad de transporte de oxígeno y su distribución a los tejidos aumentando el nivel de hemoglobina total
- ✓ disminuir la viscosidad sanguínea y aumentar la saturación de oxígeno diluyendo la concentración de Hb S
- ✓ suprimir la producción endógena de glóbulos rojos portadores de Hb S debido a una mejor oxigenación tisular.

La transfusión de GRD en los pacientes con drepanocitosis ayuda a mejorar la anemia sintomática, así como a prevenir y/o resolver fenómenos vasoclusivos. Además, la implementación de transfusiones de GRD ha reducido las complicaciones de la enfermedad y mejorado la calidad de vida de los pacientes.

Las transfusiones pueden dividirse en dos categorías principales:

- intermitentes o episódicas o terapéuticas: son administradas generalmente para tratar diferentes manifestaciones agudas de la drepanocitosis
- crónicas o profilácticas: se administran de forma programada con una frecuencia determinada para prevenir complicaciones o progresión de la enfermedad.

Existen dos métodos para el manejo transfusional:

- transfusión simple: consiste en la administración de una dosis simple de GRD
- exsanguinotransfusión (automatizada o manual): Se administra un volumen mayor de GRD, a la vez que se remueven los hematíes del paciente. El volumen de recambio va a estar determinado por el nivel de Hb S residual que se desee en el paciente (p.ej: <30%). El nivel de hemoglobina total no debe superar los 10 g/dL ya que niveles superiores ocasionan hiperviscosidad y riesgo de fenómenos vasoclusivos.

La elección entre uno u otro método está dada por la decisión y evaluación médica de la complicación actual y la situación clínica y hematológica del paciente, considerando nivel de hemoglobina total, concentración de Hb S, accesos vasculares, edad y peso.

Indicaciones

Transfusiones episódicas: son la mayoría de las indicaciones para el tratamiento de manifestaciones agudas que requieren terapia transfusional. Incluye también algunas situaciones de tipo “profiláctica” en la que la transfusión es indicada previo a un procedimiento quirúrgico. Son las siguientes:

- Anemia aguda sintomática: en general, los pacientes anémicos que están clínicamente estables y con recuento de reticulocitos elevado, no deben ser tratados con terapia transfusional. Al aparecer síntomas de anemia aguda debidos a pérdida de sangre, destrucción de glóbulos rojos, supresión de la eritropoyesis o secuestro esplénico, la transfusión simple de GRD es la primera línea de tratamiento y sirve para mejorar los síntomas de compromiso cardíaco o respiratorio.
- Crisis aplásica: se recomienda corregir los niveles muy bajos de hemoglobina y prevenir la sobrecarga cardíaca, por lo que se sugiere administrar la dosis completa (10 o 14 mL/kg) en 2 alícuotas, cada una transfundida en un lapso de 4 hs.

- Secuestro esplénico o hepático: es de elección la transfusión simple a la mitad de la dosis estándar (5-7 mL/kg), ya que una vez finalizada la misma el bazo libera hematíes a la circulación en un fenómeno conocido como autotransfusión, determinando niveles más elevados de hemoglobina con el consecuente riesgo de hiperviscosidad.
- Infarto cerebral: el tratamiento con exsanguinotransfusión debe ser efectuado lo antes posible para reducir rápidamente los niveles de Hb S y limitar la progresión de la falciformación en los vasos del SNC. El objetivo es alcanzar una concentración de hemoglobina de 9-10 g/dL y de Hb S <30%.
- Síndrome torácico agudo: la transfusión de GRD tempranamente en el curso del síndrome torácico agudo es un componente importante en el tratamiento. La exsanguinotransfusión inmediata produce mejoría del cuadro clínico dentro de las 48 hs del diagnóstico, mientras que la transfusión simple también lo hace si es implementada dentro de las 24 hs del diagnóstico. La recomendación actual es administrar una transfusión simple en pacientes con menor compromiso respiratorio y exsanguinotransfusión en pacientes con deterioro progresivo de la función respiratoria (PaO₂ <70 mmHg).
- Fallo multiorgánico agudo: es una complicación grave que afecta pulmones, hígado y/o riñones, probablemente debido a múltiples infartos vasculares secundarios a oclusión vascular debida a glóbulos rojos patológicos. Se recomienda la transfusión en cualquiera de sus métodos, con el objetivo de revertir la disfunción orgánica y mejorar la sintomatología. En presencia de anemia la transfusión simple es la primera opción de tratamiento.
- Infección severa: no es una indicación para la transfusión terapéutica, excepto en caso que se desarrolle una anemia sintomática (punto 1).
- Previo a cirugía con requerimiento de anestesia general: la terapia transfusional disminuye la frecuencia de complicaciones perioperatorias relacionadas a la drepanocitosis. Existen controversias acerca del mejor régimen preoperatorio para estos pacientes, considerando dos terapéuticas: una más agresiva, con el objetivo de una hemoglobina de 10 g/dL y una Hb S <30%, y otra más conservadora que focaliza el tratamiento en el nivel global de hemoglobina exclusivamente (=10 g/dL). El National Institutes of Health continúa recomendando la transfusión simple preoperatoria para mantener y no exceder un nivel de hemoglobina de 10 g/dL en el intra y postoperatorio.
- Previo a cirugía ocular: si bien la cirugía ocular se realiza habitualmente bajo anestesia local, la naturaleza de la microvasculatura del ojo, sumada a la importancia de prevenir el daño permanente, lleva a la utilización de terapia transfusional preoperatoria, con un manejo similar al relatado en el punto anterior.

Transfusiones crónicas: las indicaciones son las siguientes:

- Prevención de la recurrencia del infarto cerebral: la recomendación es administrar una transfusión simple cada 3-4 semanas, con la intención de mantener niveles de Hb S <30% y un hematocrito ≤30%. También puede realizarse exsanguinotransfusión con el mismo objetivo.
- Prevención del primer episodio de infarto cerebral: es indicación de transfusión crónica cada 3-4 semanas por cualquiera de los dos métodos en pacientes con un DTC anormal.
- Embarazo complicado: la transfusión profiláctica no es una indicación en pacientes que cursan un embarazo normal, pero distintas complicaciones (preeclampsia, eclampsia, embarazo gemelar, mortalidad perinatal previa, falla renal, anemia severa, etc.) pueden requerir transfusiones profilácticas. El nivel de hemoglobina es el mejor determinante del método a utilizar: si la concentración es <5 g/dL y el recuento de reticulocitos es <3% se recomienda la transfusión simple; si la hemoglobina se encuentra entre 8-10 g/dL se prefiere la exsanguinotransfusión, para alcanzar una hemoglobina total de 10 g/dL con un nivel post transfusional de Hb S <50%.
- Fallo renal crónico: estos pacientes desarrollan una anemia progresiva secundaria a la falta de producción de eritropoyetina por el riñón. En estos casos, la transfusión simple de forma crónica ayuda a prevenir la anemia severa sintomática.
- Hipertensión pulmonar: hay evidencia sugiriendo que la terapia transfusional crónica en cualquiera de sus métodos sería beneficiosa en los pacientes con hipertensión pulmonar, no sólo para reducir la progresión de la enfermedad sino también para revertir los síntomas de una enfermedad reciente.
- Prevención de la recurrencia del STA
- Prevención de la recurrencia del secuestro esplénico

Transfusiones controvertidas: son las indicaciones en las que aún se requiere una mejor evidencia científica para poder emitir una recomendación fundamentada.

- Episodios frecuentes de dolor: un protocolo de transfusión profiláctica cada 3-4 semanas con cualquiera de los métodos, con el objetivo de mantener un nivel de Hb S <30%, podría servir para mejorar los síntomas.
- Priapismo: la transfusión constituye la segunda línea de tratamiento cuando la sintomatología persiste por más de 24-48 hs.
- Crisis aguda de dolor: no se recomienda terapia transfusional en estos casos, dado que podría empeorar el cuadro clínico.
- Embarazo normal
- Retardo del crecimiento
- Accidente cerebrovascular silente
- Complicaciones oftalmológicas graves
- Insuficiencia renal

Efectos adversos

Existen diversos efectos adversos asociados a la terapia transfusional, que pueden ocasionar complicaciones a corto y/o largo plazo en pacientes con drepanocitosis:

- Reacciones adversas inmunomediadas
 - o Reacción febril no hemolítica. Se previene con la administración de la transfusión utilizando “filtros de leucorreducción”
 - o Aloinmunización a antígenos eritrocitarios (reacción hemolítica tardía). Para prevenirla se recomienda utilizar GRD con el mismo inmunofenotipo Rh extendido (D, C, c, E, e) y Kell del paciente. Esto requiere de “programas de captación y fidelización de donantes” y un trabajo en equipo multidisciplinario entre Hematología y Medicina Transfusional.
 - o Autoinmunización a antígenos eritrocitarios.
 - o Aloinmunización a antígenos anti-HLA o anticuerpos antiplaquetarios específicos. Prevenible con la utilización de filtros de leucorreducción.
- Reacciones adversas no inmunomediadas:
 - o Sobrecarga de hierro.
 - o Infecciones transmisibles por transfusión.

Hidroxiurea

Es la única medicación aprobada para el tratamiento de la drepanocitosis. Tiene múltiples efectos beneficiosos que pueden contribuir a su eficacia:

- » inducción de la producción de Hb F, con el incremento concomitante de la hemoglobina total, disminución de la hemólisis con disminución de la liberación de hemoglobina libre e inhibición de la polimerización de la Hb S por la mezcla con moléculas híbridas ($\alpha 2\beta S\gamma$) con mayor solubilidad que la Hb S.
- » a través de su efecto mielosupresor reduce el recuento leucocitario y la expresión de las moléculas de adhesión que contribuyen a la vasoclusión.
- » modifica las interacciones eritrocito-endotelio y las propiedades reológicas de las células que contienen Hb S.

Los efectos sobre el número de crisis dolorosas y STA han sido confirmados por estudios aleatorizados placebo control en adultos. La experiencia en niños no es tan extensa, pero distintos ensayos clínicos han demostrado disminución en número de hospitalizaciones, transfusiones, STA, dactilitis y crisis vasoclusivas, así como mejoría de los parámetros de laboratorio.

La toxicidad a corto plazo es similar en niños y adultos, siendo la mielosupresión dosis-dependiente y revertiendo con la suspensión de la droga.

Históricamente, la HU ha sido reservada para pacientes con complicaciones graves, pero la evidencia actual sugiere que debe ser considerada para todos los pacientes con Hb S/S o Hb S/ $\beta 0$ Talasemia a fin de prevenir o revertir el daño orgánico crónico.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El TCPH es el único tratamiento curativo, por lo que para su indicación debe considerarse el riesgo/beneficio. El trasplante histocompatible posterior a un régimen de acondicionamiento mieloablativo tiene 90-94% de sobrevida global, 82-100% de sobrevida libre de enfermedad, tasa de rechazo de 8-18% y mortalidad relacionada al TCPH de 4-14%. La administración de globulina antitimocito disminuye el porcentaje de rechazo a menos del 10%. La incidencia de enfermedad injerto-versus-huésped (aguda/crónica) es de 6-35%.

Objetivos

Lograr estabilización de la función orgánica y disminución gradual de síntomas en SNC, en pulmón y en la frecuencia de las crisis de dolor.

Indicaciones:

A. Con donante histocompatible relacionado

- Menores de 17 años (considerarlo precozmente en pacientes con Hb S/S o S/β°)
- ACV
- STA recurrente a pesar del tratamiento de soporte
- Fenómeno vasoclusivo recurrente y severo (a pesar del tratamiento de soporte) que requiera más de tres internaciones por año durante 3-4 años
- Aloinmunización
- Hipertensión pulmonar
- Neuropatía
- Compromiso óseo severo
- Retinopatía
- Criterios de exclusión: uno o más de los siguientes:
 - Karnofsky <70%
 - Fibrosis portal (moderada o severa)
 - Fallo renal (volumen de filtrado <30%)
 - Estadío III-IV de enfermedad pulmonar
 - Cardiomiopatía

B. Con donante histocompatible no relacionado

El donante no relacionado debe ser considerado cuidadosamente con el centro de trasplante con experiencia en hemoglobinopatías, en forma individual,

El TCPH debe ser evaluado en forma individual

Tratamiento quelante

Indicaciones:

- » edad >2 años
- » en terapia transfusional crónica
- » ferritina sérica seriada >1.000 ng/l
- » sobrecarga hepática (>36 micromol/gr)y/o cardíaca (<20 ms)

Esquema de tratamiento y manejo:

De los tres compuestos quelantes disponibles, el de elección es el deferasirox.

Dosis: 20-30 mg/kg/día por vía oral.

El tratamiento se monitorea con ferritina sérica cada 3 meses y RMN hepática y cardíaca anual:

- con ferritina <500 ng/mL, sin sobrecarga hepática o cardíaca: evaluar la suspensión de la quelación hasta nuevos controles, o dejar el deferasirox a dosis mínimas preventivas (10 mg/kg/ día).
- con ferritina en gradual aumento e incremento concomitante de la sobrecarga hepática y/o cardíaca: aumentar la dosis de a 10 mg/kg hasta un máximo de 40 mg/kg/día.
- con sobrecarga cardíaca severa (<10 ms): terapia quelante combinada con deferiprona y deferoxamina (ver Guía de Manejo de la Sobrecarga de Hierro).

Otros tratamientos en la drepanocitosis

Hay tres nuevas drogas ya aprobadas por la FDA para el manejo de pacientes con drepanocitosis: L-glutamina, crizanlizumab y voxelotor, que pueden ser utilizadas en forma conjunta con la hidroxiurea, para mejorar la clínica de estos pacientes.

L-glutamina

Se conoce que el estrés oxidativo contribuye a la compleja fisiopatología de la drepanocitosis. La L-glutamina constituye un aminoácido esencial necesario para la síntesis de NAD. El NAD⁺ y su forma reducida, NADH, juegan un rol importante en fenómenos redox en los glóbulos rojos.

En estudios de fase 3 con L-glutamina versus placebo, se vio que la utilización de dicha droga disminuía la frecuencia y cantidad de crisis de dolor en pacientes con drepanocitosis, y de este modo, disminuía las hospitalizaciones. También mostró una disminución en la frecuencia de síndrome torácico agudo.

Los efectos adversos más frecuentes observados en los pacientes fueron: efectos gastrointestinales (náusea, dispepsia), dolores musculoesqueléticos (principalmente de espalda o miembros), y cefalea.

Esta droga ha sido aprobada por la FDA desde el 2017 para niños mayores de 5 años, y adultos, con drepanocitosis, a una dosis de 0.3gr/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima: 30 gramos). Puede ser administrado con las comidas.

Se encuentra aprobada por FDA, no por ANMAT.

Crizanlizumab

El crizanlizumab es un anticuerpo dirigido contra la P-selectina. La regulación positiva de dicho receptor en la membrana endotelial y en la membrana plaquetaria, favorece la adhesión de los glóbulos rojos en la drepanocitosis, contribuyendo al mecanismo fisiopatológico de las crisis vaso-oclusivas.

Un estudio de fase 2, controlado con placebo, en adultos, demostró que la utilización de crizanlizumab a altas dosis, disminuía la incidencia de crisis de dolor en los pacientes con drepanocitosis, y de este modo disminuyendo las hospitalizaciones.

Como efecto adverso más frecuente se observó la presencia de pirexia durante la administración de dicha droga.

En noviembre de 2019 la FDA aprobó crizanlizumab para reducir la frecuencia de las crisis vaso-oclusivas (COV) en adultos y pacientes pediátricos de 16 años o más con enfermedad de células falciformes. No aprobada por ANMAT.

La forma de administración consiste en utilizar 5mg/kg, inicialmente con dos dosis de carga separadas por dos semanas, y posterior administración de dosis de mantenimiento mensual cada cuatro semanas.

Voxelotor

La polimerización de la hemoglobina S, en el estado desoxigenado, es el fenómeno causal de las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis incluyendo la hemólisis, la anemia crónica, así como los fenómenos de inflamación y vaso-oclusión. El voxelotor genera una inhibición directa de la polimerización de la hemoglobina S, al unirse de forma reversible a la hemoglobina, estabilizando el estado oxigenado de la misma.

En estudios de fase 3 (realizados en pacientes mayores de 12 años de edad), controlados con placebo, se evidenció, que la utilización de dosis elevadas de voxelotor (1500 mg/día), administrado vía oral una vez por día en pacientes con drepanocitosis, disminuye el grado de hemólisis, y por ende, mejora el nivel de hemoglobina, con una media de cambio del nivel de Hb de 1.1 gr/dL para la semana 24 de tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y diarrea.

El voxelotor ha sido aprobado por la FDA desde el 2019, no aprobada por ANMAT.

Terapia génica

La poca disponibilidad de donantes familiares histocompatibles, y la elevada frecuencia de complicaciones en trasplantes alogénicos con donante no familiar, en una enfermedad monogénica como la drepanocitosis, ha abierto la puerta para el estudio de la terapia génica.

Actualmente se encuentran en estudio, ya en humanos, dos tipos de terapias genéticas para esta enfermedad: una basada en la corrección génica, y otra basada en la edición génica.

Lentiglobin (lovotibeglogeneautotemcel)

Esta terapia consiste en el trasplante autólogo de células hematopoyéticas del paciente, transducidas ex vivo, por un vector lentiviral que codifica para un gen de β -globina modificada, produciéndose una hemoglobina antisickling denominada HbAT87Q.

En los pacientes ya realizando este tratamiento experimental, se evidenció una tasa de engraftment del 100%, con una resolución de todas las crisis vaso-oclusivas severas (consideradas como aquellas que requirieron una consulta hospitalaria o al departamento de emergencia).

CRISPR-Cas9

Ver mecanismo de acción en apartado de terapia genética en talasemias.

Al igual que en la talasemia dependiente de transfusiones, en la drepanocitosis, esta edición genética esta dirigida contra el enhancer específico eritroide del gen *BCL11A*.

El incremento de la hemoglobina fetal generó independencia transfusional, y eliminación de crisis vaso-oclusivas.

Queda por evaluarse efectos a largo plazo, como mencionamos previamente, específicamente la presencia de complicaciones como la aparición de síndromes mielodisplásicos o carcinogénesis.

Muchas otras dianas para la terapia génica están siendo estudiados, y se considera que esta terapia, de forma individualizada, puede ser el futuro de la cura de mucha de estas enfermedades monogénicas.

Bibliografía

- Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF. Beyond the definitions of phenotypic complications of sickle cell disease: An update on management. *Scient World J.* 2012; 2012: 949535.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995; 332:1317-22.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 699-710.
- Dick M. Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. 2010.
- Heeney M, Dover G. Sickle cell disease. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009: 949-1014.
- Josephson C, Su L, Hillyer K, Hillyer C. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transf Med Rev.* 2007; 21:118-33.
- Kato GJ, Gladwin MT. Mechanisms and clinical complications of hemolysis in sickle cell disease and thalassemia. En: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management.* Cambridge, Cambridge University Press; 2009: 201-24.
- King A, Shenoy S. Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood.* 2014; 123: 3089-94.
- McCavit TL. Sickle cell disease. *Pediatr Rev.* 2012; 33: 195-206.
- Screening Programmes – Sickle Cell and Thalassaemia -. *Sickle Cell Disease in Childhood. Standards and Guidelines for Clinical Care.* October 2010.
- Steinberg MH, Ohene-Frempong K, Heeney MM. Clinical and pathophysiological aspects of sickle cell anemia. En: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management.* Cambridge, Cambridge University Press; 2009: 437-96.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. A multicenter randomized controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet.* 2011; 377:1663-73.
- Worthington D on behalf of the TCD Standards Writing Group of the Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. *Antenatal and Newborn Screening Programmes – Sickle Cell and Thalassaemia*

- Transcranial Doppler Scanning for Children with Sickle Cell Disease. Standards and Guidance. March 2009.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN et al. Management of sickle cell disease. Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312: 1033-48.
 - Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood. 2012; 120: 528-37.
 - Niihara, Y. Miller, S. Kanter, J. et al. A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. NEJM. 2018; 379:226-35.
 - Ataga, K.I. Kutlar, A. Kanter J. et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. NEJM. 2017; 376:429-39.
 - Vichinsky, E. Hoppe, C. Ataga, K. et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. NEJM 2019; 381:509-19.
 - Pacce, B. Davenport-Starlard, A. Kutlar, A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. Br J Haematol. 2021 Jul;194 (2):240-251.
 - Leibovitch, J. Tambe, A. Cimpeanu, E. et al. L-glutamine, crizanlizuma, voxelotor and cell-based therapy for adult sickle cell disease: hype or hope? Blood Rev. 2022 May;53:100925.
 - Kanter, J. Walters, M. Krishnamurti, L. et al. Biological and clinical efficacy of LentiGlobin for sickle cell disease. NEJM. 2022. Feb 17;386(7):617-628.
 - Frangoul, Altshuler, D. Cappellini, MD. Et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. NEJM. 2021 Jan 21;384(3);252-260.

2.2 Hemoglobinas inestables

Introducción:

Las hemoglobinas inestables obedecen a sustituciones de aminoácidos en lugares críticos de la molécula que determinan la pérdida de estabilidad de la estructura tetramérica. Al disminuir la solubilidad se ve favorecida la formación de complejos de hemoglobina precipitada y desnaturalizada que reciben el nombre de Cuerpos de Heinz.

Sólo las variantes de cadena alfa, beta y gama se asocian a manifestaciones clínicas, dado que las variantes de cadena delta, por su concentración baja, no ocasionan sintomatología.

La mayoría de las hemoglobinas inestables dan sintomatología en estado heterocigota. Si bien son poco frecuentes se han descripto también pacientes homocigotas.

Las hemoglobinas inestables han sido reportadas en diversos grupos étnicos, y casi un tercio de ellas son consecuencia de mutaciones “*de novo*”, siendo los padres normales. Se transmiten con carácter autosómico dominante.

Fisiopatología:

Las hemoglobinas inestables poseen una tendencia variable a la formación de Cuerpos de Heinz, que se unen a la superficie interna de la membrana eritrocitaria, principalmente a la porción citosólica N-terminal de la proteína banda 3.

Los eritrocitos, que contienen estas inclusiones, al atravesar los sinusoides esplénicos, son destruidos por un mecanismo conocido como “*pitting*”, en el cual una porción de la membrana es eliminada. Así, los eritrocitos discoides paulatinamente se transforman en esferocitos y son removidos de la circulación.

La membrana eritrocitaria también puede dañarse como resultado de la peroxidación y entrecruzamiento de las proteínas, secundaria a la presencia de hierro libre y hemo. La consecuencia clínica de todas estas alteraciones es la anemia hemolítica crónica, de severidad variable, según el gen afectado y el tipo de alteración molecular.

Diagnóstico

Hemograma:	
Hemoglobina	Nor / ↓↓↓
VCM	Nor / ↑ (reticulocitosis)
HCM / CHCM	Variable / ↓ a ↓↓↓ (proceso formación cuerpos de Heinz y remoción por el bazo)

Morfología eritrocitaria: macrocitosis, policromatofilia, leve hipocromía, punteado basófilo y la presencia de hematíes contraídos o “*bite cell*”, excentrocitos y esferocitos.

Electroforesis de hemoglobina:

La electroforesis de hemoglobina normal no descarta el diagnóstico de hemoglobina inestable dado que existen variantes que sufren una desnaturalización rápida, precipitación y degradación intraeritrocitaria o bien poseen una carga eléctrica similar a la Hb A, impidiéndose así una identificación adecuada.

Otras veces se puede observar en la electroforesis una banda o cola por detrás de la hemoglobina A, que representa la hemoglobina desnaturalizada, o con un grado variable de depleción del hemo. Tales bandas usualmente aparecen cuando las muestras no son frescas.

En el caso de las variantes de globina beta, las cadenas de alfa globina libres pueden formar discretas bandas cerca del origen o punto de siembra, justo por detrás de la Hb A2.

En algunas variantes las concentraciones de Hb A2 y F están elevadas.

La proporción de la hemoglobina anómala es variable (generalmente es inferior al 20 o 30 % del total de la hemoglobina). In vitro, este porcentaje puede verse disminuido aún más por la desnaturalización de la muestra.

En la electroforesis capilar, es importante la interpretación del perfil y el análisis de las diferentes zonas, ante la posible presencia de hemoglobina desnaturalizada.

Para la identificación de la hemoglobina se recurrirá a los estudios moleculares.

Tinción con azul brillante de cresilo:

El recuento reticulocitario suele estar elevado, de manera constante o intermitente.

La detección de los Cuerpos de Heinz puede ser positiva o requerir una incubación de la sangre a 37 °C con azul brillante de cresilo por 24 horas para su identificación. En plena crisis hemolítica una prueba previamente negativa puede positivizarse como consecuencia del incremento de la proporción de formación de los Cuerpos de Heinz y consecuente sobrecarga del sistema reticuloendotelial. En los pacientes esplenectomizados los cuerpos de Heinz son fácilmente detectables.

Pruebas de isopropanol (Carrel y Kay) y del calor:

En estas pruebas se debilitan las uniones de van der Waals, disminuyendo la estabilidad de la molécula de hemoglobina y en condiciones controladas evidencian la presencia de la hemoglobina inestable. La prueba del calor es más sensible y se sugiere que ambas se realicen de manera simultánea.

Otras determinaciones

Los marcadores de hemólisis (bilirrubina total e indirecta, LDH, haptoglobina) se encuentran alterados.

Diagnóstico molecular

PCR secuenciación de los exones 1-3 de los genes HBB, HBA2 y HBA1.

Las variantes encontradas pueden cotejarse con las bases de datos HbVar. (<http://globin.cse.psu.edu>) e IthaNet (<http://www.ithanet.eu/>)

Manifestaciones clínicas

Las hemoglobinas inestables cursan con un cuadro de anemia hemolítica, generalmente crónica y de severidad variable. El grado de hemólisis depende del tipo de mutación y puede verse agudizado por la ingesta de drogas oxidantes o la coexistencia de infecciones intercurrentes. Dependiendo del mecanismo molecular los síntomas pueden aparecer en la infancia, la niñez o la edad adulta. Las variantes con inestabilidad leve no presentan manifestaciones clínicas ni de laboratorio y sólo se detectan en el marco del tamizaje poblacional.

Los pacientes pueden presentar crisis aplásicas secundarias a infecciones, incluida Parvovirus B19.

Algunos pacientes agravan la anemia por deficiencia de ácido fólico.

La ictericia puede ser constante o episódica como así también la emisión de orinas oscuras como consecuencia de la eliminación de dipirroles.

Tratamiento

Se recomienda la suplementación con ácido fólico y evitar la ingesta de las drogas oxidantes que pudieran exacerbar la hemólisis.

La esplenectomía sólo está indicada en aquellos pacientes con hemólisis grave a fin de disminuir o anular el requerimiento transfusional.

Bibliografía

- Steinberg M and Nagel RL. Unstable Hemoglobins, Hemoglobins with Altered Oxygen Affinity, Hemoglobin M, and Other Variants of Clinical and Biological Interest. En: Steinberg M, editors. Disorders of Hemoglobin. 2nd. ed. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 593-97.
- Giardine B, Borg J, Viennas E, Paylidiis C, Moradkhani K, Joly P, Barsakoulia M, Riemer C, Miller W, Tzimas G, Wajcman H, Hardison RC, Patrinos G. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. Nucleic Acids Res. 2014; 42: database issue D1063-69. (<http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html>).
- Eandi Eberle S, Noguera NI, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Southampton [beta106(G8)Leu-->Pro, CTG-->CCG] in an Argentinean boy. Hemoglobin. 2006; 30 (3): 401-3.
- Eberle SE, Noguera Ni, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Alesha [beta67(E11)Val-->Met, GTG-->ATG] in an Argentinean girl. Hemoglobin. 2007; 31 (3): 379-82.
- Feliu Torres A, Eberle SE, Bragós IM, Sciuccati G, Ojeda MJ, Calvo KL et al. Hb S-San Martin: a new

sickling hemoglobin with two amino acid substitutions [$\beta 6(A3)Glu \rightarrow Val; \beta 105(G7)Leu \rightarrow Pro$] in an Argentinean family. *Hemoglobin*. 2010; 34 (5): 500-4.

- Thom CS, Dickson CF, Olson JS, Gell DA and Weiss Mj. Hemoglobin: Normal and Abnormal. En: Nathan and Oski's, editors. Hematology of Infancy and Childhood, 8th. ed Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015.p.630-72.
- Eandi Eberle SJ, Feliu Torres A. Hemoglobinas inestables. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2017; 51(3).

Síndromes talasémicos leves



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

3. Contenido

3.1. Introducción

3.2. Síndromes talasémicos leves

3.2.1. Beta talasemia leve

3.2.2. Alfa talasemia leve

3.2.3. Delta-beta-talasemia

3.3. Diagnóstico molecular de talasemias

3.3.1. Diagnóstico molecular de beta talasemia

3.3.2. Diagnóstico molecular de alfa-talasemia

3.3.3 Solicitud del estudio

3.4. Conducta postdiagnóstico de talasemia leve en un paciente

3.4.1 Tratamiento

3.4.2 Consejo genético

3.1. Introducción

Síndromes talasémicos

Los síndromes talasémicos son hemoglobinopatías hereditarias con déficit cuantitativo de la síntesis de cadenas de globina. En las hemoglobinopatías talasémicas, además del déficit cuantitativo, el mismo defecto genético determina, además, alguna modificación de la estructura primaria de la cadena de globina. El cuadro clínico es generalmente leve en los pacientes heterocigotas y moderados o severos en los pacientes homocigotas o dobles heterocigotas, y guarda relación directa con el grado de desequilibrio entre la cantidad de cadenas alfa y beta sintetizadas.

Las tablas 3.1 y 3.2 esbozan un panorama de los defectos genéticos responsable expresiones cuantitativamente anormales de las cadenas de globina de tipo alfa y de tipo beta, respectivamente (en negrita y subrayados los genotipos -por mucho- más comunes en nuestro medio).

es de larga data la mayoría de las mismas no está presente o lo está en forma muy atenuada.

Tabla 3.1. Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo alfa

Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo alfa				
Deleciones / Inserciones			Mutaciones	
Cromosoma 16				Cromosoma X
Varios genes	Enhancer a 5' del locus	Locus alfa globina		ATRX
Síndrome ATR16	genotipo α^+	genotipo α^+ leve	genotipo α^+ severo	Síndrome ATRX
		genotipo $\alpha 0$	Hb Constant Spring	
		<i>genotipo aaa</i>		
		Hb G Philadelphia		
		Alfa talasemia adquirida		Alfa talasemia adquirida

Tabla 3.2. Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo beta

Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo beta			
Hereditarios			
Genes del locus beta-globina	Mutacional	genotipo beta-talasemia menor $\beta^0 \beta^{\pm}$	
		genotipo beta talsemia mínima β^{++}	
		genotipo beta talasemia dominante β^{dom}	
		delta-beta talasemia mutacional	
		hemoglobinopatía talasémica (Hb E)	
		PHHF mutacional	
	Delecional	-690 pb (India)	
		hemoglobinopatía talasémica (Hb Lepore)	
		delta-beta talasemia delecional	
		PHHF delecional	
		$\gamma\delta\beta$ -talasemia	
		$\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia	
	Genes que no localizan en el locus de beta-globina	Mutacional	<i>TFIIH, GATA1, KLF1, SUPT5H,</i>
	Adquiridos		
Deleciones somáticas en 11p15 que incluyen el gen <i>HBB</i> en una subpoblación de células eritroides (por ejemplo, en el contexto de síndromes mielodisplásicos)			
Isodisomía uniparental en un fragmento del cromosoma 11p			

Clasificación y cuadros clínicos

Según la cadena de globina sintetizada deficientemente las talasemias se clasifican en α , β (las más importantes), δ , $\delta\beta$, $\delta\beta\gamma$, etc.

- **Alfa talasemia.** Dado que existen 4 copias de genes alfa (genotipo normal: $\alpha\alpha/\alpha\alpha$) y que las alfa talasemias son frecuentemente delecionales, se las suele clasificar según el número de genes funcionantes: mutaciones α^+ ($-\alpha$) o α^0 ($--$) según que se sintetice una cantidad disminuida o nula, respectivamente, de alfa globina a partir del alelo defectuoso.

$-\alpha/\alpha$ alfa talasemia mínima.

$--/\alpha\alpha$ o $-\alpha/-\alpha$ alfa talasemia menor.

$--/-\alpha$ enfermedad con hemoglobina H, generalmente no transfusión dependiente.

$--/--$ hidropesía fetal con hemoglobina Bart's, transfusión dependiente, incompatible con la vida extrauterina sin transfusión.

- **Beta talasemia:** se debe principalmente a mutaciones puntuales. Genotipos β^+ o β^0 según que se sintetice una cantidad disminuida o nula, respectivamente, de beta globina a partir del alelo defectuoso.

Talasemia leve (mínima o menor): defecto monoalélico. Anemia microcítica leve, generalmente asintomática.

Talasemia intermedia: resultante de bases genéticas heterogéneas. Anemia moderada/severa, generalmente no transfusión dependiente.

Talasemia mayor: β^+/β^0 , β^0/β^0 etc. Anemia severa, transfusión dependiente.

- **Gamma talasemia:** genotipos γ^+ o γ^0 , con importancia clínica sólo en el feto.

- **Delta talasemia:** sin importancia clínica.

delta-beta talasemia: anemia leve, microcítica e hipocrómica, clínicamente idéntica a una beta talasemia leve.

gamma-delta-beta talasemia: muy poco frecuente.

Según la severidad del cuadro clínico los síndromes talasémicos se clasifican en leves (mínimos y menores) y severos (transfusión no dependientes y transfusión dependientes) (Tabla 3.3, en la que cada renglón refiere, aproximadamente, un grado progresivo de severidad clínica).

Tabla 3.3. Clasificación de los síndromes talasémicos

Talasemias: clasificación	Alfa talasemia	Beta talasemia
Leve	alfa talasemia mínima - 1 gen alfa talasemia menor - 2 genes	beta talasemia mínima beta talasemia menor
Transfusión no dependiente	enfermedad con hemoglobina H - 3 genes	talasemia intermedia
Transfusión dependiente	hidropesía fetal - 4 genes	talasemia mayor

3.2. Síndromes talasémicos leves

Toda anemia leve francamente microcítica sin evidencia de componente ferropénico debe hacer pensar en un síndrome talasémico leve. Las tablas 3.4 y 9.1 (Guía “Anemia ferropénica en adultos”) orientan en el diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas hipocrómicas (sin presencia de esquistocitos), todas con Hb y VCM disminuidos.

Tabla 3.4. Síndromes talasémicos leves (pacientes heterocigotas)

Síndrome talasémico	Fenotipo (adulto)			Genotipo	Base molecular	
	VCM	Hb A2	Hb F		Delección	Mutación
β tal	D	A	N	$\beta^+ - \beta^0$	+	+++
α tal	D	D/N	N	$\alpha^+ - \alpha^0$	+++	+
δ tal	N	D	N	$\delta^+ - \delta^0$	+	++
γ tal	N	N	D	γ^0	+	--
$\delta\beta$ tal	D	D	A	$(\delta\beta)^0 - ({}^A\gamma\delta\beta)^0$	+	--
$\gamma\delta\beta$ tal	D	D	D	$(\text{LCR } \gamma\delta\beta)^0 - (\text{LCR})^0$	+	--
PHHF (*)	N	N	A muy A	$(\delta\beta)^0$	-- +	+ +

N: normal A: aumentado D: disminuido LCR: locus control región

(*) PHHF (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal): no es un síndrome talasémico ya que no hay desequilibrio en la síntesis de cadenas (VCM normal).

3.2.1. Beta talasemia leve

- La beta talasemia menor es mucho más frecuente que la beta talasemia mínima.
- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM), en contraposición con la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos.
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos (igual que en anemia ferropénica) + punteado basófilo.
- Perfil de hierro normal.
- Electroforesis de hemoglobina: hemoglobinas A y A2, con cuantificación de Hb A2 mayor de 3.5 %.
- Estudio familiar positivo.

Comentarios

El diagnóstico de beta talasemia leve surge del conjunto de criterios citados previamente, pero no siempre el cuadro es típico o están presentes todos los criterios:

- El estudio familiar es de fundamental importancia no sólo para confirmar que hay un componente hereditario en la anemia del propósito, sino también para verificar que todos los portadores del defecto genético en la familia comparten un cuadro clínico y bioquímico muy semejante. De no ser así habrá que investigar qué factores hereditarios o adquiridos agregados son responsables de la heterogeneidad.
- Hay genotipos β^+ muy leves (β^{++}) que determinan cuadros clínicos de talasemia mínima con valores e índices eritrocíticos y cuantificación de hemoglobina apenas alterados o incluso en rango normal. Aquí el estudio familiar es fundamental y el diagnóstico definitivo generalmente debe hacerse por estudio de ADN.
- La coexistencia de componente ferropénico puede confundir el diagnóstico de talasemia leve al modificar

la relación entre valores e índices eritrocíticos y disminuir la intensidad del punteado basófilo y/o la elevación de la hemoglobina A2. En este caso primero hay que corregir la ferropenia y repetir luego los estudios específicos. En situaciones confusas una prueba terapéutica con hierro puede despejar muchas dudas.

- En caso de que la sospecha de un componente talasémico sea alta pero la cuantificación de hemoglobina A2 no esté elevada se puede sospechar:
 - a) la co-existencia de componente ferropénico que corresponde diagnosticar y eventualmente tratar,
 - b) beta talasemia mínima,
 - c) delta-beta talasemia (con Hb F aumentada) o
 - d) alfa talasemia.
- Un valor de hemoglobina A2 más cercano al límite inferior que al superior va a ser sugestivo de alfa talasemia, delta-beta talasemia o componente ferropénico importante.
- Una anemia microcítica hipocrómica con banda anómala en la electroforesis de Hb puede corresponder a una hemoglobinopatía talasémica por Hb Lepore (banda en zona de HbS, etnia mediterránea) o Hb E (banda en zona de HbA2, etnia del sudeste asiático)
- El estudio de ADN habitualmente no es necesario para la confirmación diagnóstica de una beta talasemia menor típica, pero sí en caso de:
 - beta talasemia mínima,
 - beta talasemia menor atípica o
- en parejas en las que ambos integrantes tienen diagnóstico de β talasemia leve, como primer paso a un estudio prenatal o preimplante.
- Se debe tener en cuenta que la proporción normal de las hemoglobinas F (Tabla 3.5) y A2 (Tabla 3.6) puede verse alterada en algunas patologías adquiridas.

Tabla 3.5. Causas de aumento adquirido de Hb F

Patología	% Hb F	Frecuencia
LMM juvenil	hasta 70	Invariable
Fanconi	2 – 85	“
Eritroleucemia	hasta 60	Común
HPN - AA – SMD	2 – 20	“
Mola hidatiforme	1 – 10	“
Kala-azar	1 – 8	“
LMC adulto	1 – 12	Menos común
Leucemia aguda	1 – 10	“
Mielfibrosis	1 – 8	“
Coriocarcinoma	1 – 5	“
Osteopetrosis	hasta 20	“
Ca testículo	2 – 15	“
Ca broncogénico	hasta 38	“
Hepatoma	hasta 22	“
Tirotoxicosis	2 – 20	“
Displasia broncopulm.	hasta 20	“
Trisomía 13	hasta 20	“

Tabla 3.6. Causas de variaciones adquiridas de Hb A2

Disminución	Aumento
Disminución de síntesis cadenas α (síndromes mielodisplásicos) Ferropenia Anemia sideroblástica Hipertiroidismo	Megaloblastosis Hbs inestables

3.2.2. Alfa talasemia leve

- En nuestro medio la alfa talasemia mínima es más frecuente que la alfa talasemia menor.
- La alfa talasemia mínima cursa habitualmente con valores e índices eritrocíticos (principalmente HCM) en rango estrictamente normal o próximos al límite inferior. El paciente con alfa talasemia menor tiene generalmente valores / índices eritrocíticos ligera / francamente por debajo del límite inferior del rango de referencia (hemograma semejante al de un paciente con talasemia beta menor).
- En estos casos, la sospecha de que se trata de una α y no de una β talasemia surge a partir de la cuantificación de la HbA₂, más cerca del límite superior en caso de β talasemia y más cerca del inferior en caso de α talasemia.
- En caso de α talasemia mínima el estudio familiar va a permitir identificar a otros miembros (uno de los padres, algunos de los hijos) con valores e índices eritrocíticos y hemoglobina A₂ similares a los del propósito.
- En caso de alfa talasemia menor el estudio familiar es fundamental para sugerir el patrón de herencia (α^0 heterocigota o α^+ homocigota) y orientar así el estudio de ADN hacia variantes α^0 ($--^{20.5}$ o $--^{Med}$) o α^+ ($\alpha^{3.7}$).
- genotipo α^0 heterocigota: uno de los padres y algunos de los hijos van a compartir el mismo cuadro hematológico. Los demás son normales.
- genotipo α^+ homocigota: ambos padres y todos los hijos van a tener cuadro hematológico más leve que el propósito (talasemia mínima)
- La confirmación diagnóstica pasa ineludiblemente por el estudio de ADN, siendo indispensable al solicitarle el estudio en un paciente con sospecha de α talasemia adjuntar perfil hematimétrico del propósito y familiares directos, etnia y cuantificación de HbA₂.

3.2.3. Delta-beta-talasemia

- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM) (diferente de la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos).
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos, punteado basófilo.
- Perfil de hierro normal.
- Electroforesis de hemoglobina: hemoglobinas A/F/A₂ con cuantificación de Hb A₂ menor de 3.5 % y F aumentada (hasta 15%).
- Estudio familiar positivo.

3.3. Diagnóstico molecular de talasemias

Es fundamental la correcta evaluación clínica y hematológica que oriente el estudio molecular adecuado, mediante el cual se identifica el defecto primario causante de la patología que permite realizar el adecuado consejo genético para futura planificación familiar.

3.3.1. Diagnóstico molecular de beta talasemia

La beta-talasemia se produce por mutaciones en el gen HBB (gen de beta globina). Cada individuo posee dos copias del gen HBB, una de origen paterno y otra de origen materno (genotipo normal $\beta A/\beta A$) Más del 99 % de las mutaciones son puntuales: cambio de una base por otra en el ADN, pequeñas deleciones o inserciones.

El perfil y frecuencia de mutaciones varía en las distintas poblaciones. Se clasifican en:

- **tipo β^0** : la presencia de la mutación determina que no se produzca síntesis de cadenas de beta globina a partir del gen HBB mutado.
- **tipo β^+** : la presencia de la mutación determina que se sintetice una menor cantidad de cadenas de beta globina a partir del gen HBB mutado.

Algunas mutaciones de este grupo pueden cursar con valores de Hb A₂ dentro del rango normal.

En la tabla 3.7 se enumeran las mutaciones más frecuentes en nuestro país.

Tabla 3.7. Mutaciones puntuales en el gen HBB más frecuentes en la población argentina (*)

Mutación	Ubicación	Fenotipo
Codón 39	Exón 2	β^0
IVS-1 nt 110	Intrón 1	β^+
IVS-1 nt 6	Intrón 1	β^+
IVS-1 nt 1	Intrón 1	β^0
IVS-2 nt 1	Intrón 2	β^0
IVS-2 nt 745	Intrón 2	β^+
CD6(-A)	Exón 1	β^0

(*) El chequeo de estas 7 mutaciones cubre más del 90% de los diagnósticos de β -talasemia en la población argentina

Solicitud del estudio

Se debe solicitar en la orden médica: **“Diagnóstico molecular de beta-talasemia”**

Estrategias de diagnóstico: se puede realizar en primer lugar el chequeo de las 7 mutaciones más frecuentes en la población argentina y de no encontrarse la mutación responsable del fenotipo se realiza la secuenciación completa del gen HBB.

3.3.2. Diagnóstico molecular de alfa-talasemia

La alfa talasemia se produce por mutaciones en los genes HBA2 y HBA1 (genes alfa2 y alfa1 globina). Cada individuo posee dos copias de genes HBA, dos de origen paterno y dos de origen materno (genotipo normal $\alpha\alpha/\alpha\alpha$).

Sólo el diagnóstico molecular confirma la existencia de alfa talasemia. La única excepción la constituye la enfermedad por Hb H, ya que el diagnóstico puede considerarse certero si se comprueba la formación de cuerpos de inclusión por Hb H y se visualiza la banda de Hb H por electroforesis.

Las mutaciones más frecuentes son deleciones que pueden determinar la pérdida de una o las dos copias de genes HBA en un cromosoma (Figura 3.1).

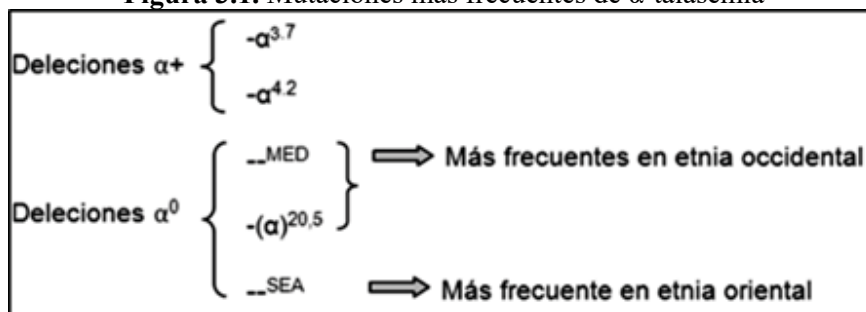
El perfil y frecuencia de mutaciones varía en las distintas poblaciones.

Se clasifican en: (ver figura 8 en Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas)

- **tipo α^+** : la deleción determina la pérdida de una de las dos copias de los genes HBA

- **tipo α^0** : la deleción determina la pérdida de las dos copias de los genes HBA en un mismo cromosoma

Las mutaciones puntuales en el gen HBA2 (genotipo $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$) y en el gen HBA1 (genotipo $\alpha\alpha/\alpha T\alpha$) son menos frecuentes.

Figura 3.1. Mutaciones más frecuentes de α -talasemia

3.3.3 Solicitud del estudio

En primer lugar se realiza un chequeo de las deleciones más frecuentes en función de la etnia del paciente. De no encontrarse alteraciones se realiza la búsqueda de otras grandes deleciones por MLPA y de mutaciones puntuales por PCR-secuenciación de los genes HBA2 y HBA1.

Es conveniente seguir el siguiente algoritmo:

- 1) Alfa-talasemia silente, portador alfa-talasémico, paciente con Hb H:
 - Solicitud de diagnóstico molecular de delección $-\alpha^{3.7}$
- 2) Alfa-talasemia leve con resultado negativo para delección $-\alpha^{3.7}$ y en paralelo al estudio anterior para pacientes con Hb H:
 - Solicitud de diagnóstico molecular de delecciones $--^{MED}$ y $-(\alpha 20.5)$ para pacientes de ascendencia occidental
 - Solicitud de diagnóstico molecular de delección $--^{SEA}$ para pacientes de ascendencia oriental
- 3) Alfa-talasemia silente, alfa-talasemia leve, paciente con Hb H donde no se obtuvieron resultados positivos:
 - Solicitud de diagnóstico molecular de alfa-talasemia por MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification)
 - Solicitud de diagnóstico molecular de delecciones por PCR en tiempo real
- 4) Frente a resultados negativos en los casos anteriores:
 - Solicitud de secuenciación de genes HBA2 y HBA1.

3.4. Conducta postdiagnóstico de talasemia leve en un paciente

3.4.1 Tratamiento

- **Ácido fólico:** La expansión eritropoyética lleva a un consumo excesivo y eventual agotamiento de los depósitos de ácido fólico. La suplementación con ácido fólico no es imprescindible en los pacientes con talasemias leves que ingieran cantidades normales de verduras y/o frutas crudas, salvo en caso de embarazo o de infecciones o cirugías importantes (que requieran internación). En estos casos dosis de 1 a 5 mg diarios son generalmente suficientes.
- **hierro:** En los pacientes con talasemias leves el hierro está solamente indicado si se comprueba fehacientemente componente ferropénico a partir del perfil de hierro, o en forma profiláctica en 2º y 3er. trimestre de embarazo, en este caso previa verificación de que no haya sobrecarga de hierro.

3.4.2 Consejo genético

Explicar al paciente (en forma oral reiterada, pero también escrita) que el gen talasémico lo comparte seguramente con otros miembros de la familia (estudio familiar) y que es fundamental que todos los familiares que resulten portadores sepan que en caso de tener hijos con parejas que tengan alguna hemoglobinopatía (talasémica o estructural) corren el riesgo de llegar a tener hijos con cuadros clínicos severos (consejo genético). El estudio de los familiares consanguíneos generalmente es sencillo e inequívoco (cuadro hematológico muy parecido al del propósito), pero el de los cónyuges debe ser muy cuidadoso e incluir hemograma con reticulocitos, morfología eritrocitaria, perfil de hierro, cuantificación de HbA2 y electroforesis de hemoglobina (para descartar hemoglobinopatías estructurales) y eventualmente estudio de ADN para descartar triple α . En caso de que ambos integrantes de una pareja tengan algún tipo de hemoglobinopatía es recomendable su derivación a un centro especializado para su asesoramiento y orientación. En líneas generales, heredar alguna forma de hemoglobinopatía de cada uno de los padres implica una acentuación del cuadro clínico si ambos defectos son del mismo gen (alfa o beta) o una atenuación si son de distinto gen (alfa y beta). Ejemplo: beta talasemia + beta talasemia = talasemia mayor, beta talasemia + rasgo drepanocítico = anemia drepanocítica. Recordar que en nuestro medio las hemoglobinopatías (talasémicas y estructurales) de cadena beta son más frecuentes que las de cadenas alfa.

Bibliografía

- Kalle Kwaifa I, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 29;15(1):166. PMID: 32600445.
- Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassemia (NTDT): The Next 5 Years. *Am J Hematol.* 2020 Nov 21. PMID: 33219704.
- Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):465-470. PMID: 33275715.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemsias. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):727-743. PMID: 33626255.

- Lee JS, Cho SI, Park SS, Seong MW. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. *Blood Res.* 2021 Apr 30;56(S1):S39-S43. PMID: 33935034.
- Grech L, Borg K, Borg J. Novel therapies in Beta-thalassaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 May 18. PMID: 34004015.
- De Simone G, Quattrocchi A, Mancini B, di Masi A, Nervi C, Ascenzi P. Thalassemias: From gene to therapy. *Mol Aspects Med.* 2021 Oct 11:101028. PMID: 34649720.
- Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, Mughal TA, Hassan A, Kazmi SAR, Sadia, Irfan M, Khan MA. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Nov 5:e1788. PMID: 34738740.
- Jaing TH, Chang TY, Chen SH, Lin CW, Wen YC, Chiu CC. Molecular genetics of β -thalassemia: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2021 Nov 12;100(45):e27522. PMID: 34766559.
- Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet.* 2022 Jun 18;399(10343):2310-2324. PMID: 35691301.
- Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere.* 2022 Jul 29;6(8):e732. PMID: 35928543.
- Shash H. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Oct 21;58(10):1496. PMID: 36295656.
- Hokland P, Daar S, Khair W, Sheth S, Taher AT, Torti L, Hantawee pant C, Rund D. Thalassaemia-A global view. *Br J Haematol.* 2023 Feb 17. PMID: 36799486.

Síndromes talasémicos severos



4. Síndromes talasémicos severos

- 4.1 Talasemia intermedia
 - 4.1.1. Fisiopatología
 - 4.1.2. Clínica
 - 4.1.3 Complicaciones de la TI
 - 4.1.4 Recomendaciones para el manejo de la TI
 - 4.1.4.1 Terapia transfusional
 - 4.1.4.2 Esplenectomía
 - 4.1.4.3 Tratamiento quelante de hierro
 - 4.1.4.4 Hidroxiurea en el tratamiento de la TI
 - 4.1.4.5 Trasplante de médula ósea
- 4.2 Talasemia mayor

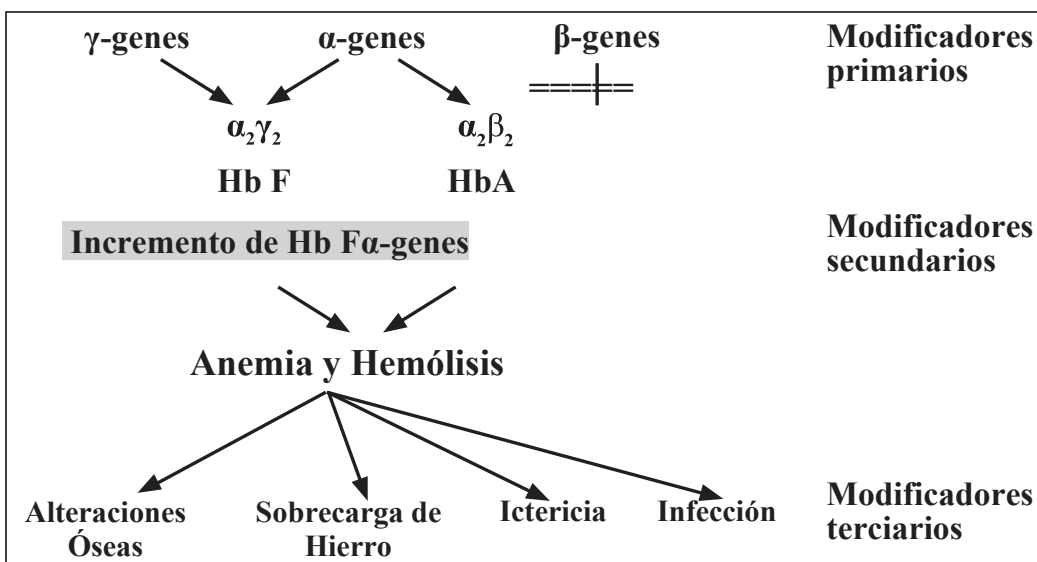
4.1 Talasemia intermedia (TI)

Las β -talasemias intermedias son un conjunto de desórdenes hereditarios resultado de la combinación de defectos moleculares heterogéneos. Esto ocasiona fenotipos clínicos de gravedad variable.

Las bases moleculares de las talasemias reconocen modificadores moleculares:

- Primarios: determinados por la presencia de mutaciones β -talasémicas en el gen HBB en forma de genotipos homocigotas, dobles heterocigotas u heterocigotas.
- Secundarios: son aquéllos que tiene un efecto directo sobre el desequilibrio en las cadenas de globina, en asociación con otras alteraciones génicas que disminuyen (“suavizan el cuadro”) o aumentan (“lo agravan”) el desequilibrio entre la cantidad de cadenas α y β . Por ej.: coexistencia de α talasemia, mayor síntesis de Hb F (disminuyen las cadenas α libres), alelos triple α (disminuyen las cadenas α libres) etc. (Figura 4.1).
- Terciarios: son aquéllos que no son relacionados con la producción de cadenas de globina pero influyen sobre la expresión clínica y pueden tener un efecto importante en las complicaciones de la enfermedad (ej.: metabolismo óseo, del hierro y de la bilirrubina).

Figura 4.1. Factores que afectan la gravedad y las complicaciones de la β -talasemia.



4.1.1. Fisiopatología

El desequilibrio en las síntesis de las cadenas de globina conlleva a eritropoyesis ineficaz y sus consecuencias la anemia crónica y la sobrecarga de hierro.

Las cadenas alfa son altamente inestables y precipitan en precursores eritroides en la médula ósea causando daño en la membrana y muerte celular.

La eritropoyesis ineficaz lleva a una disminución de hepcidina con aumento de la absorción intestinal de hierro. Hay un bajo nivel relativo de ferritina y sobrecarga de hierro hepática nivel portal y de hepatocito, con liberación en circulación de hierro libre no unido a proteínas (NTBI) con consecuente aumento del pool de hierro libre que puede causar daño orgánico.

El grado de eritropoyesis inefectiva es el determinante primario del desarrollo de anemia mientras que la hemólisis periférica de los eritrocitos maduros y la reducción global de la síntesis de hemoglobina son determinantes secundarios.

4.1.2. Clínica

Comprende un amplio espectro clínico, los pacientes con afectación leve son completamente asintomáticos hasta la edad adulta, experimentando únicamente anemia leve y manteniendo niveles de hemoglobina entre 7 y 10 g/dL. Estos pacientes sólo requieren transfusiones de sangre en forma ocasional. En pacientes con talasemia intermedia más severa, ésta se presenta generalmente entre la edad de 2 y 6 años y aunque pueden sobrevivir sin tratamiento transfusional regular, su crecimiento y desarrollo pueden estar retrasados.

La diferenciación entre talasemia mayor y talasemia intermedia en el momento de la presentación es esencial para diseñar el tratamiento apropiado para cada paciente (Tabla 4.1). La predicción exacta de un fenotipo leve puede evitar transfusiones innecesarias y sus complicaciones, mientras que la talasemia mayor diagnosticada a tiempo permitirá un comienzo temprano del programa transfusional, previniendo o demorando así el hiperesplenismo y reduciendo el riesgo de sensibilización a los antígenos eritrocitarios (Tabla 4.2).

Tabla 4.1. Claves útiles para diferenciar entre talasemia mayor y talasemia intermedia

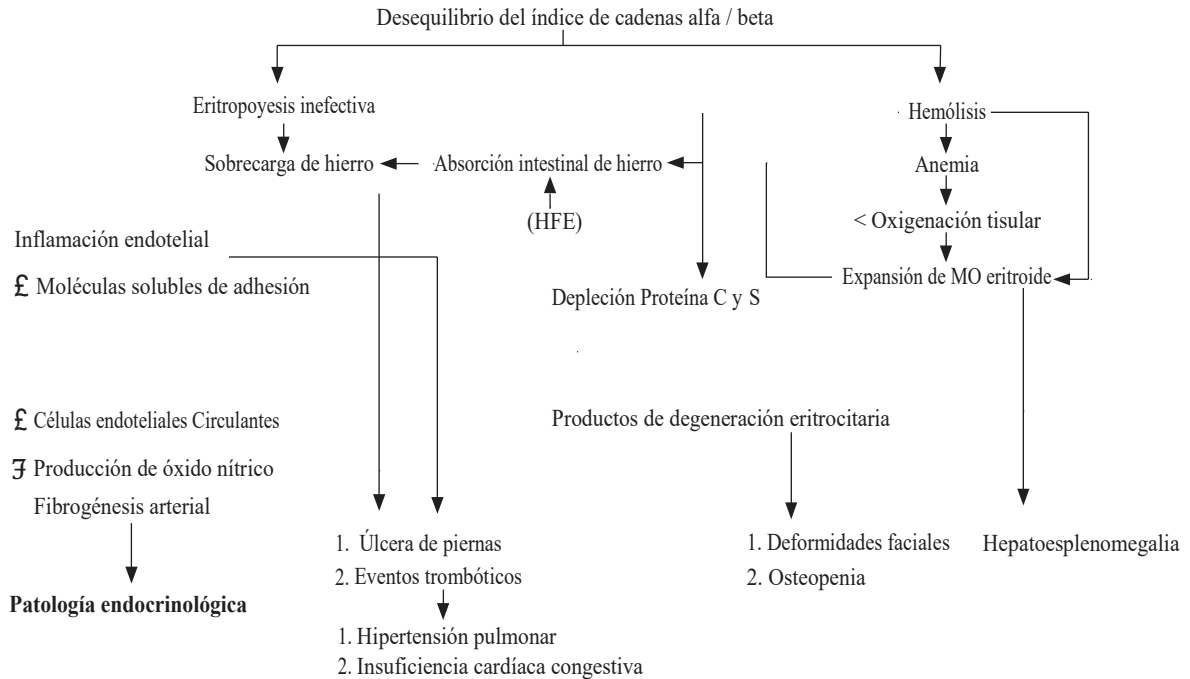
Mayor probabilidad de:	Talasemia mayor	Talasemia intermedia
Clínica	Temprano (<2 años) Severa	Más tardío (>2 años) Moderada a severa
Edad del diagnóstico Hepato/esplenomegalia		
Laboratorio	Generalmente < 7	8-10
Hb (g/dl)	>50	10-50 (puede ser hasta 100%)
Hb F (%)	<4	>4
Hb A2 (%)		
Estudio familiar Padres	Ambos portadores de β talasemia \uparrow Hb A ₂	Uno o ambos portadores: - de β talasemia \uparrow Hb A ₂ - Hb A ₂ límite

Tabla 4.2. Diferencias clínicas entre talasemia mayor e intermedia.

β -Talasemia mayor (TFS regulares)	Talasemia no dependiente de TFS (NTDT)
Hipotiroidismo	ACV silentes
Sobrecarga de hierro cardíaca	HTP. Falla cardíaca derecha
Cirrosis y falla hepática	A largo plazo: fibrosis hepática, cirrosis y cáncer
Diabetes mellitus	Cálculos biliares
Hipogonadismo	Esplenomegalia
Osteoporosis	Osteoporosis
	TVP
	Úlceras

4.1.3 Complicaciones de la TI

Algunas complicaciones son más frecuentes, si bien la β -talasemia y la talasemia intermedia comparten manifestaciones clínicas y es común ver algunas con mayor predominancia (Figura 4.2)

Figura 4.2. Complicaciones en la TI sin tratamiento

Esplenomegalia y esplenectomía

El papel de la esplenectomía en la TI es complejo. Es posible que dado que el bazo es un órgano donde se deposita el exceso del hierro la esplenectomía se asocie con un mayor nivel de NTBI y consecuentemente con ello mayor morbimortalidad y otras complicaciones (mayor incidencia de infecciones graves). Sobre la base de estas consideraciones, en un enfoque cuidadoso de la decisión de la esplenectomía, la misma debe retrasarse a menos que se considere vitalmente necesaria (ver: recomendaciones para el manejo de la TI).

Cálculos biliares y colecistectomía

Son mucho más frecuentes en la talasemia intermedia que en la talasemia mayor como resultado de la eritropoyesis inefectiva y la hemólisis periférica. La vía laparoscópica tiene un resultado más favorable y accesible que la colecistectomía convencional.

Hematopoyesis extramedular

Es un mecanismo compensador donde la actividad de la médula ósea aumenta en un intento de superar la anemia crónica de la talasemia intermedia, llevando a la formación de masas de tejido hematopoyético llamadas pseudotumores hematopoyéticos extramedulares que afectan principalmente el bazo, hígado, ganglios linfáticos, tórax y columna vertebral. La RMN es el método radiológico de elección para el diagnóstico de masas eritropoyéticas extramedulares y para delinear el grado de compromiso de la médula ósea. Entre las posibilidades terapéuticas se incluyen la terapia de transfusión de sangre, lo que ayuda a disminuir la eritropoyesis ineficaz, la radioterapia de los pseudotumores o la inducción de hemoglobina fetal por hidroxiurea. También se pueden utilizar las combinaciones de estas modalidades. No existe evidencia de cuál sería el mejor tratamiento, y esto sigue siendo individualizado dependiendo de la gravedad de los síntomas, el tamaño de la masa y la condición clínica. La cirugía no siempre es posible debido a la naturaleza difusa de la masa y la probabilidad de recurrencia.

Cálculos renales

Como resultado de una eritropoyesis inefectiva y hemólisis periférica, los pacientes con TI son susceptibles a cálculos renales que pueden producir hidronefrosis e insuficiencia renal. La causa se asocia con cálculos hipertróficos que bloquean los túbulos renales y aún los cálices. También pueden presentar focos de hematopoyesis extramedular.

Úlceras en miembros inferiores

Son más comunes que en pacientes con talasemia mayor regularmente transfundidos. El riesgo aumenta con la edad. La anemia severa, la eritropoyesis inefectiva, la esplenectomía y el estado hipercoagulable son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de las mismas. Luego de que una úlcera se desarrolla es muy dolorosa y difícil de curar. Medidas simples pueden ser beneficiosas: miembros inferiores sobreelevados 1 a 2 h diarias o dormir con el extremo de la cama sobreelevado, aunque las transfusiones regulares de sangre pueden suministrar alivio en casos persistentes. El suplemento de zinc puede ayudar a acelerar la cicatrización de las úlceras. La hidroxiurea también proporciona cierto beneficio, ya sea sola o en combinación con eritropoyetina o factor de crecimiento plaquetario. Además, el uso de cámara de oxígeno puede suministrar alivio moderado dado que la hipoxia tisular puede ser una causa subyacente de la ulceración.

Trombofilia

Presentan un aumento en la predisposición a la trombosis en comparación con los pacientes con talasemia mayor. Dichos eventos ocurren principalmente en el sistema venoso y comprenden la trombosis venosa profunda (40%) trombosis venosa portal (19%), accidente cerebrovascular (9%), embolia pulmonar (12%) y otros (20%). Además, los pacientes esplenectomizados demostraron tener un riesgo de trombosis mayor que los pacientes no esplenectomizados (Figura 11).

En pacientes con talasemia intermedia esplenectomizados, se puede identificar tempranamente a quienes van a desarrollar trombosis:

- número elevado de eritroblastos nucleados
- trombocitosis
- evidencia de hipertensión pulmonar
- pacientes no transfundidos.

El manejo de la trombofilia:

Preventivo: consiste en la anticoagulación adecuada antes de cualquier procedimiento quirúrgico o de cualquier otro procedimiento de alto riesgo.

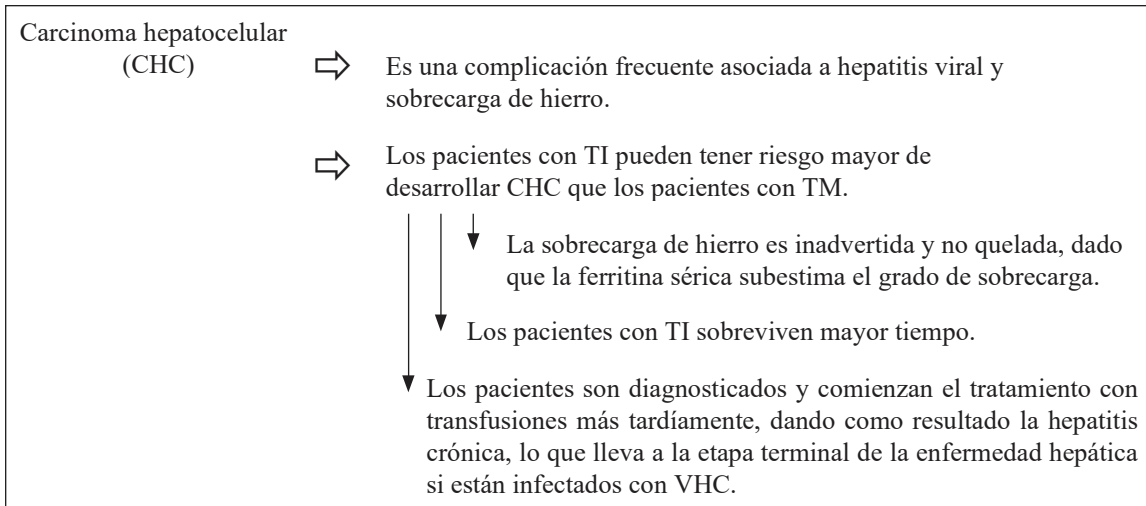
Tratamiento: implica el uso adecuado de anticoagulación de acuerdo con las recomendaciones para estados de hipercoagulabilidad. El reconocimiento es importante dado que el tromboembolismo juega un papel importante en la hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.

Hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva

La hipertensión pulmonar (HTP) es prevalente en pacientes con talasemia intermedia, se cree que es la causa primaria de insuficiencia cardíaca congestiva. No está claro el mecanismo subyacente a la HTP. Dado que la anemia y la sobrecarga de hierro no son comunes en los pacientes con talasemia mayor bien transfundidos y quelados, es posible que las dos condiciones sean la raíz de la fisiopatología de la hipertensión pulmonar. Por lo tanto está indicada la transfusión regular y la quelación del hierro en pacientes con TI que están bien estratificados de acuerdo con la detección precoz de los índices de hipertensión pulmonar. Además el paciente con TI esplenectomizado tiene mayor riesgo de HTP.

Hepatitis

La hepatitis debida a infección viral (B y C) es menos frecuente que en pacientes con talasemia mayor, dado que las transfusiones de sangre son mucho menos frecuentes en la talasemia intermedia. Con frecuencia se observa alteración en las enzimas hepáticas (aumento de alanina y aspartato aminotransferasa) en pacientes con talasemia intermedia, principalmente debido al daño en los hepatocitos que resulta de la sobrecarga de hierro. Frecuentemente se observa la normalización de los niveles de enzimas hepáticas durante el tratamiento quelante adecuado. (Figura 4.3)

Figura 4.3. Carcinoma hepatocelular en TI**Complicaciones endócrinas**

El hipogonadismo, hipotiroidismo y la diabetes mellitus son bastante infrecuentes en la talasemia intermedia. Aunque los pacientes con talasemia intermedia experimentan generalmente pubertad tardía, tienen un desarrollo sexual normal y son habitualmente fértiles. Algunas veces se observa hipotiroidismo más adelante en la vida.

Embarazo en TI

Las mujeres con talasemia intermedia pueden tener embarazos espontáneos exitosos, aunque pueden ocurrir complicaciones durante el embarazo. La anemia crónica de la talasemia intermedia puede provocar un aumento en abortos espontáneos, partos pretérmino y retardo del crecimiento uterino, mientras que son comunes las complicaciones endócrinas debido a hemosiderosis. La deficiencia de ácido fólico es habitual en la talasemia intermedia y ocurre debido a la mala absorción, baja ingesta dietética o, más significativamente, un aumento en la demanda de ácido fólico por la médula ósea hiperactiva. Durante el embarazo, las mujeres con talasemia intermedia deben recibir suplemento oral con ácido fólico (alrededor de 1 mg/día) y se deben monitorear cuidadosamente para evaluar la necesidad de tratamiento transfusional. En caso de recibir terapia quelante se la debe discontinuar durante el embarazo. De ser necesario, se puede administrar deferoxamina durante el segundo y tercer trimestre del mismo.

Osteoporosis

Hay una alta incidencia de osteoporosis de la columna espinal y cadera en ambos sexos en la talasemia intermedia. La severidad aumenta con la edad y aún pacientes jóvenes presentan una densidad mineral ósea de columna muy por debajo de los controles pareados por edad. El manejo consiste en bifosfonatos y suplemento de calcio con seguimiento con densitometría de la masa ósea. Los pacientes deben ser referidos a un servicio de endocrinología para su manejo.

Pseudoxantoma elástico

Es una alteración hereditaria infrecuente del tejido conectivo, caracterizada por una degeneración generalizada de las fibras elásticas con una amplia expresión genotípica. El cuadro clínico consiste principalmente en manifestaciones cutáneas, oculares y vasculares. Esta afección se describió como asociada a la talasemia.

4.1.4 Recomendaciones para el manejo de la TI**4.1.4.1 Terapia transfusional**

La decisión de iniciar el tratamiento se debe basar en la presencia y severidad de signos y síntomas de anemia, incluyendo insuficiencia en el crecimiento y desarrollo. Como la velocidad de carga del hierro es variable en la talasemia intermedia, se aconseja una evaluación de la concentración de hierro hepático antes de iniciar el tratamiento transfusional. Los pacientes con talasemia intermedia pueden beneficiarse

de un régimen transfusional individualmente ajustado, en comparación con los regímenes de transfusión regulares implementados en la talasemia mayor, para ayudar a prevenir la dependencia de las transfusiones.

Se debe tener en cuenta:

- Evaluación pre transfusional
- Estudio inmunohematológico ABO; Rh; Kell; Kidd; Duffy; Lewis; MNSs
- Almacenamiento < 2 semanas
- Control serológico
- Leucorreducción < 1×10^6 leucocitos por unidad a fin de evitar:
 - reacciones febriles no hemolíticas (anticuerpos HLA, citoquinas)
 - aloinmunización antígenos HLA del donante
 - transmisión de infecciones (agentes infecciosos asociados a células)
 - enfermedad de injerto vs huésped (linfocitos del donante)
- Registro transfusional Cuándo indicar:
- hemoglobina no es indicador, excepto Hb < 5 g/dL
- transfusiones ocasionales:
 - embarazo
 - cirugía
 - infecciones
- transfusiones:
 - Hb en descenso + aumento de las visceromegalias
 - falla crecimiento (talla)
 - mal rendimiento escolar
 - menor tolerancia al ejercicio
 - retardo puberal con menor edad ósea
 - crisis hemolíticas frecuentes (Hb H)
 - mala calidad de vida

Pacientes transfundidos con TI experimentan menos eventos tromboembólicos, HTP e infartos cerebrales que puede atribuirse a la corrección de la eritropoyesis ineficaz en la que resulta dañado el glóbulo rojo con potencial trombogénico.

4.1.4.2 Esplenectomía

El papel de la esplenectomía en la TI es complejo. Las observaciones clínicas sugieren que en los pacientes esplenectomizados hay un aumento de la susceptibilidad a la trombosis venosa, hipertensión pulmonar, infartos cerebrales silentes. Sobre la base de estas consideraciones, debe realizarse un enfoque cuidadoso de la decisión de la esplenectomía.

Previo a la esplenectomía deben recibir las siguientes vacunas:

- Vacuna polisacárida antineumocócica hasta dos semanas antes de la esplenectomía y luego revacunar en tres a cinco años.
- Vacuna antihaemophilus influenzae, generalmente se administra como parte de las vacunas infantiles de rutina, si no debe realizarse hasta 2 semanas previas a la cirugía.
- Vacuna polisacárida antimeningocócica 2 semanas previas a la esplenectomía.

Recomendaciones para realizar la esplenectomía

- La esplenectomía debe evitarse en pacientes NTDT menores de 5 años.
- Anemia que lleva a un pobre crecimiento y desarrollo y cuando la terapia de transfusión no es posible o la terapia de quelación de hierro no está disponible.
- Hiperesplenismo con mayor cuadro de anemia, leucopenia o trombocitopenia y causando problemas clínicos tales como infecciones bacterianas recurrentes o hemorragia.
- Esplenomegalia sintomática (dolor) o esplenomegalia masiva (dimensión máxima > 20 cm), con preocupación por la posible ruptura esplénica.
- Considerar simultáneamente: colecistectomía y/o biopsia hepática (para evaluar sobrecarga de hierro)

Postesplenectomía:

- vacuna contra la gripe, cada año.

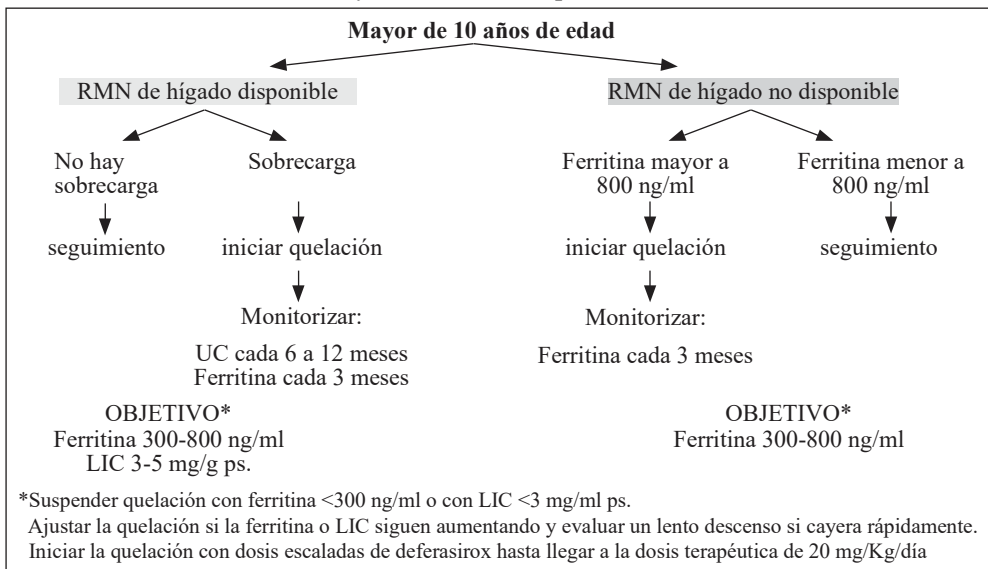
- deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos hasta los 18 años y en adultos un mínimo de 5 años: penicilina oral ,125 mg dos veces al día para los niños menores de dos años, y 250 mg dos veces al día para los niños de dos años o más.

Antes de la edad de 5 años implica un alto riesgo de infección y, por lo tanto, generalmente no se recomienda.

4.1.4.3 Tratamiento quelante de hierro

La sobrecarga de hierro en pacientes con TI puede ocurrir tanto como resultado del aumento de la absorción intestinal como de la terapia de transfusión, pero independientemente de la fuente, la sobrecarga de hierro se puede supervisar y dar inicio la terapia de quelación. El principal desafío en pacientes TI es el monitoreo de los niveles de hierro debido a que la medición de la ferritina sérica puede subestimar el grado de sobrecarga de hierro, aún así se indica realizarla cada 3 meses. Los estudios han demostrado que para la misma concentración de hierro hepática (LIC), los pacientes con TI generalmente muestran los niveles de ferritina en suero considerablemente más bajos que los pacientes con TM, lo que se atribuye principalmente a la derivación de hierro al sistema reticuloendotelial de los hepatocitos durante la sobrecarga de hierro primaria. Por lo tanto, la evaluación directa de los LIC, ya sea por biopsia o imágenes, se recomienda cada 1-2 años, y la terapia de quelación debe iniciarse en pacientes con índices elevados de sobrecarga de hierro: LIC > 5 mg/g.ps o ferritina > 800 ng/ml si LIC no estuviera disponible. (Figura 4.4).

Figura 4.4. Algoritmo propuesto para la evaluación de la sobrecarga de hierro y el tratamiento quelante en TI



4.1.4.4 Hidroxiurea en el tratamiento de la TI

- La hidroxiurea altera el patrón de eritropoyesis y aumenta la expresión de los genes de cadena γ .
- Puede aumentar la hemoglobina y disminuir el requerimiento transfusional por medio de la inducción de la hemoglobina Fetal.
- Los efectos beneficiosos parecen ser transitorios.
- Efecto protector sobre hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas, osteoporosis e hipotiroidismo
- Dosis: iniciar a 10 mg/Kg día. Escalar 3-5 mg/Kg día cada 8 semanas hasta máxima dosis tolerada y que no supere los 20 mg/Kg día, con monitorización de toxicidad hematológica.
- Respuesta: evaluar a los 3 y 6 meses, debe haber un aumento de Hb > 1 g/dl a los 6 meses. Evaluar 12-18-24 meses para asegurar que mantiene la respuesta.
- No usar en: embarazadas, pacientes con falla hepática o renal.

4.1.4.5 Trasplante de médula ósea

Aunque el trasplante de médula es la única opción terapéutica curativa, el grado de éxito depende principalmente de la situación clínica del paciente al momento del trasplante. La decisión de cuál paciente es elegible para trasplante es compleja y se relaciona tanto con la calidad de vida como con el tiempo de supervivencia previsto del paciente trasplantado. Esto es particularmente relevante en pacientes con talasemia intermedia, especialmente en aquéllos que tienen solamente una afectación leve. En pacientes estables asintomáticos con TI que no requieren transfusiones, el trasplante de médula ósea no estaría indicado.

Estos pacientes requieren controles clínicos y de laboratorio similares a los pacientes con talasemia mayor

4.2 Talasemia mayor (ver referencia Guía Internacional)

Ver *Thalassaemia International Federation*: <http://www.thalassaemia.org.cy/>

Otras terapias aprobadas para pacientes con talasemias

Dirigido a la eritropoyesis ineficaz:

Luspatercept

Luspatercept (ACE-536) es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos específicos de la superfamilia TGF- β y mejora maduración eritroide. Es la terapia aprobada más recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Medicamentos Europeos (EMA) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [07-02-2023] para pacientes con Talasemia dependiente de Transfusiones (TDT).

La aprobación de luspatercept se basó en los resultados del ensayo BELIEVE fase 3, que mostró que el luspatercept subcutáneo logró una reducción de la carga transfusional de al menos un 33% desde el inicio durante las semanas 13 a 24 más una reducción de al menos 2 unidades de glóbulos rojos durante un intervalo de 12 semanas en un número significativamente mayor de pacientes que en el placebo (21,4 % frente a 4,5 %); el porcentaje de pacientes con una reducción en la carga transfusional de al menos 33% durante cualquier intervalo de 12 semanas también fue mayor con luspatercept (70,5% versus 29,5%). Observándose una mejor respuesta en pacientes con fenotipos no- β^0/β^0 .

Eventos adversos más comunes con luspatercept en comparación con placebo incluyó dolor óseo, artralgia, mareos, hipertensión e hiperuricemia. Hipertensión desarrollada en el 10,7% y eventos tromboembólicos en el 3,6% de los pacientes.

Se esperan datos sobre el uso a largo plazo de luspatercept, y se espera su uso en la población pediátrica.

Recomendaciones

- Luspatercept se puede considerar para pacientes que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, ≥ 18 años de edad.
- La dosis inicial recomendada de luspatercept es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea.
- Si el nivel de hemoglobina anterior a la dosis es $\geq 11,5$ g/dL y no se ve afectado por transfusión reciente, considere retrasar la dosificación de luspatercept hasta que el nivel sea ≤ 11 g/dL.
- Antes de la administración de luspatercept, nivel de hemoglobina y pruebas de función hepática deben ser monitoreados para asegurar dosificación y metabolismo del medicamento.
- Si un paciente TDT no logra una reducción en la transfusión de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) con dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis de luspatercept a 1,25 mg/kg.
- Si un paciente experimentó una respuesta seguida de una falta o pérdida de respuesta a luspatercept, considere iniciar una búsqueda de factores causales.
- Luspatercept debe suspenderse si un paciente no experimenta una disminución en la carga de transfusión después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) a la dosis máxima o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.
- Es importante realizar un seguimiento de cualquier paciente TDT que reciba luspatercept para signos y síntomas de eventos tromboembólicos e iniciar el tratamiento en consecuencia.
- La presión arterial debe controlarse antes de cada administración de luspatercept.

- Dado que actualmente no hay datos disponibles sobre el uso de luspatercept en mujeres embarazadas, todas las mujeres embarazadas deben ser advertidas de el riesgo potencial para el feto.
- La seguridad y eficacia de luspatercept en pacientes pediátricos aún no se ha establecido y su uso en pacientes pediátricos por lo tanto, actualmente no se recomienda.

Ver Thalassaemia International Federation.

Terapia génica

Lentiglobin (lovotibeglogeneautotemcel)

Esta terapia consiste en el trasplante autólogo de células hematopoyéticas del paciente, transducidas ex vivo, por un vector lentiviral que codifica para un gen de β -globina modificado. Al introducirse estas células modificadas en el individuo, se produce una hemoglobina denominada HbAT87Q (denominada así por una sustitución aminoacídica T87Q).

El tratamiento consiste en la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas del paciente, y posterior régimen de acondicionamiento con busulfán. Transducción de las células madre del paciente ex vivo con el lentivirus albergando el gen deseado, y posterior reintroducción de las células modificadas al paciente.

Se demostró que, con una única infusión, se observó independencia transfusional en casi todos los pacientes con talasemia transfusión dependiente con genotipos no- β^0/β^0 , así como corrección de parámetros de diseritropoyesis. El efecto fue menor en pacientes con genotipos β^0/β^0 , aunque todos demostraron una disminución del requerimiento transfusional.

Como efectos adversos se observaron aquellos relacionados con el régimen mieloablativo, incluyendo como efecto adverso grave enfermedad veno-oclusiva.

El riesgo de mielodisplasia o transformación neoplásica, por integración genómica en sitios no deseados, constituye una de las preocupaciones fundamentales al momento de realizar cualquier terapia génica, y continúan los ensayos clínicos a largo plazo para evaluar la seguridad de estos tratamientos. No disponible en Argentina.

CRISPR-Cas9

El CRISPR-Cas9 se adaptó de un sistema de edición del genoma natural que usan las bacterias frente a las infecciones virales. Las bacterias, al ser infectadas por un virus, capturan pequeños fragmentos del ADN de éstos y los insertan en su propio ADN en un patrón particular denominado CRISP (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas). Ante una nueva infección por el virus, las bacterias reconocen a su atacante, y activan una serie de endonucleasas (Cas9), que terminan clivando el ADN viral. En la terapia génica por tecnología CRISPR-Cas9 lo que se busca es realizar una edición génica. Para esto, se introduce un ARN guía unido a la endonucleasa (Cas9). Este ARN guía se une a una secuencia específica deseada del ADN, y favorece que la endonucleasa clive el ADN en ese sitio específico. Posteriormente, se puede introducir una secuencia específica de ADN deseado utilizando la maquinaria propia de reparación del ADN celular.

Actualmente, esta edición genética está dirigida contra el enhancer específico eritroide del gen *BCL11A*. Recordemos que el BCL11A es un factor de transcripción que reprime la expresión de la γ -globina en células eritroides.

Por el momento, están publicados los resultados de una sola paciente con talasemia transfusión dependiente. Hay 45 participantes más en estudio. El aumento de la hemoglobina fetal favoreció la independencia transfusional en esta paciente tratada mediante esta tecnología.

Muchos otros targets para la terapia génica están siendo estudiados, y se considera que esta terapia, de forma individualizada, puede ser el futuro de la cura de mucha de estas enfermedades monogénicas.

No disponible en Argentina.

Bibliografía

- María Domenica Cappellini, Alan Cohen, Androulla Eleftheriou, Antonio Piga, John Porter, Ali Taher. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia, 2008. www.thalassaemia.org.cy.
- Ali Taher, Elliott Vichinsky, Khaled Musallam, Maria Domenica Cappellini, Vip Viprakasit. Guidelines

- for the management of non transfusion dependent Thalassaemia (NTDT), 2013. www.thalassaemia.org.cy.
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012, 120: 3657-3669. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/18/3657.full.html>.
 - Khaled M. Musallam, Ali T. Taher, Eliezer A. Rachmilewitz. b-Thalassemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Perspect Med*. 2012;2:1-15.
 - Badens C, Joly P, Agouti I, Thuret I, Gonnet K, Fattoum S, Francina A, Simeoni MC, Loundou A, Pissard S. Variants in genetic modifiers of β -thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica*. 2011,96(11):1712-4.
 - Bhatnagar P, Purvis S, Barron-Casella E, DeBaun MR, Casella JF, Arking DE, Keefer JR. Genome-wide association study identifies genetic variants influencing F-cell levels in sickle-cell patients. *J Hum Genet*. 2011,56(4):316-23.
 - Harteveld CL, Refaldi C, Cassinerio E, Cappellini MD, Giordano PC. Segmental duplications involving the alpha-globin gene cluster are causing beta-thalassemia intermedia phenotypes in beta-thalassemia heterozygous patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(3):312-6.
 - Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 (5)5-13.
 - Khaled M. Musallam, Maria D Cappellini and Ali T Taherb. Iron overload in b-thalassemia intermedia: an emerging concern. *Hematology*. 2013, 20:187-192.
 - Nora P. Watman. Sobrecarga de Hierro en Anemias no dependientes de transfusiones (NTDT). *Hematologia*. 2013.17: 68-69.
 - Taher, Ali. Cappellini, MD. Kattamis, A. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;Oct;9(10):e733-e744.
 - Dighriri, I. Alrabghi, K. Sulaiman, D. et al. Efficacy and Safety of Luspatercept in the treatment of β -thalassemia: a systematic review. *Cureus*. 2022 Nov;14(11):e31570.
 - Cappellini, MD. Taher, A. The use of luspatercept for thalassemia in adults. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):326-333.
 - Thompson, A. Walters, M. Kwiatkowski, J. et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *NEJM* 2018 Apr 19;378(16):1479-1493.
 - Locatelli, F. Thomsson, A. Kwiatkowski, J. et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for β^0/β^0 genotype β -thalassemia. *NEJM* 2022 Feb 3;386(5):415-427.
 - Frangoul, Altshuler, D. Cappellini, MD. Et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *NEJM*. 2021 Jan 21;384(3):252-260.

Membranopatías



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

5. Membranopatías

5.1 Introducción a las anemias hemolíticas. Generalidades

5.2 Esferocitosis hereditaria

5.1 Introducción a las anemias hemolíticas. Generalidades

Las anemias hemolíticas son aquéllas que se producen por destrucción excesiva de los hematíes, manifestándose por un acortamiento en la sobrevida de los glóbulos rojos. La sobrevida de los hematíes normales en el adulto es de 120 días. En el recién nacido es menor que en el niño mayor o en el adulto. Además, es más corta cuanto más inmaduro es el niño (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Vida media eritrocitaria

	Vida media Cr51 (días)	Sobrevida eritrocitaria (días)
Adulto	30,5 (26 - 35)	90 - 120
RN de término	23,3 (13 - 35)	60 - 70
RN pretérmino	16,6 (9 - 26)	35 - 50

Clasificación

Corpusculares (la mayoría hereditarias)

- Trastornos de la hemoglobina
- Membranopatías
- Enzimopatías

Extracorpúsculares (adquiridas)

- Inmunes
- No inmunes

De acuerdo a la mayor o menor efectividad de los mecanismos compensatorios frente a una hemólisis patológica, el resultado del balance entre destrucción y producción podrá llevar a alguna de las siguientes situaciones:

- a) Hemólisis compensada: aumento de la destrucción con excelente capacidad de la médula ósea para formar la cantidad de glóbulos rojos necesaria para mantener un hematocrito y/o hemoglobina en valores normales.
- b) Hemólisis descompensada: la destrucción de glóbulos rojos sobrepasa la capacidad de la médula ósea y el paciente presenta anemia severa.
- c) Hemólisis parcialmente compensada: la médula ósea es capaz de formar glóbulos rojos en cantidad tal como para que el paciente presente anemia pero sin llegar a requerir transfusiones.

Metodología de estudio

- a) Anamnesis y manifestaciones clínicas
- b) Pruebas generales de laboratorio, para demostrar la presencia de hemólisis
- c) Pruebas especiales de laboratorio, para llegar al diagnóstico de la causa de hemólisis

a) Anamnesis y manifestaciones clínicas

El interrogatorio debe ser exhaustivo y dirigido fundamentalmente a los siguientes aspectos:

- etnia
- historia familiar (anemia, ictericia, litiasis vesicular, esplenomegalia o esplenectomía)
- antecedentes personales (ictericia neonatal, ingesta de fármacos, abortos)

Las manifestaciones clínicas incluyen:

- anemia aguda, crónica o recidivante, de intensidad variable, asociada a reticulocitosis.
- ictericia
- esplenomegalia

- hemoglobinuria
- presencia de anemia o hemoglobinuria después de la exposición a drogas o actividad física
- litiasis vesicular múltiple
- antecedente de ictericia o transfusiones en el periodo neonatal
- signos de hiperplasia de médula ósea: ensanchamiento de los espacios intratrabeculares y cráneo con imagen de “ribete en cepillo”.

b) Pruebas generales de laboratorio

Los estudios que sirven para demostrar la existencia de un proceso hemolítico son el hemograma con recuento reticulocitario, observación del extendido de sangre periférica y las pruebas indicativas de hemólisis intra y extravascular (ver listado de pruebas de laboratorio).

c) Pruebas especiales de laboratorio

Una vez demostrada la presencia de hemólisis, y sobre la base de la sospecha diagnóstica brindada por la anamnesis, el examen físico y las pruebas generales de laboratorio, se deben solicitar los estudios especiales confirmatorios para llegar al diagnóstico etiológico. La PCD es indispensable en presencia de anemia hemolítica para la identificación de anemias inmunes. Las anemias hemolíticas corpusculares requieren múltiples estudios de muy variado grado de complejidad de realización y costos.

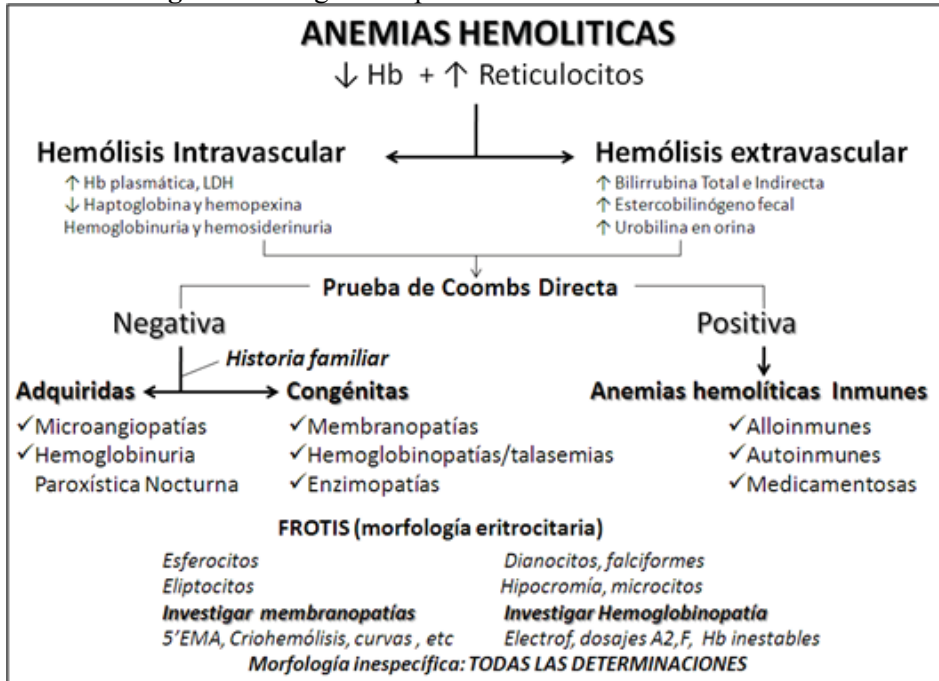
Orientación diagnóstica

Las anemias hemolíticas se caracterizan por la disminución de la hemoglobina con aumento de reticulocitos (anemias regenerativas). Los parámetros de laboratorio permitirán establecer si la hemólisis se produce con predominio intra o extravascular. En ambos casos, la primera prueba diagnóstica a realizar es la PCD, que permitirá poner de manifiesto la participación de anticuerpos en el proceso hemolítico pudiendo establecer la etiología de la anemia. Si la PCD resultara negativa, aún cuando el reactivo utilizado fuera polivalente (con anticomplemento), se deberá tener en cuenta la morfología eritrocitaria para realizar pruebas específicas para el diagnóstico. Si en el frotis se observa hipocromía, microcitosis con anisocitosis, dianocitos (target cells), células falciformes, etc., se procederá al estudio de posibles hemoglobinopatías. Si se observa la presencia de esferocitos o eliptocitos se procederá a realizar el estudio para membranopatías. En el caso que la morfología no sea muy concluyente deberán realizarse todas las pruebas diagnósticas de un proceso hemolítico. En la Figura 5.1 se muestra el algoritmo de estudio recomendado.

Anemias hereditarias

La anemia hemolítica hereditaria más frecuente en nuestra población es la esferocitosis hereditaria. Si bien lo habitual es que la beta talasemia requiera establecer un diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica, excepcionalmente presenta un fenotipo hemolítico. Las hemoglobinas inestables presentan generalmente un fenotipo hemolítico.

Figura 5.1. Algoritmo para estudio de anemias hemolíticas



5.2 Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria se origina por defectos cuali y/o cuantitativos de la espectrina o de las proteínas que unen la espectrina a la membrana (anquirina, proteína 4.2, banda 3) conduciendo a la formación de hematíes de forma esférica, osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo, dando como resultado una sobrevida eritrocitaria acortada.

La ESH ocurre en todos los grupos étnicos y raciales, pero es particularmente frecuente en la población de Europa del norte, con una prevalencia reconocida de 1 en 5.000 personas. En nuestro país no existen estimaciones de prevalencia, pero es la membranopatía más frecuentemente observada.

Transmisión genética

La ESH puede ser transmitida en forma autosómica dominante o recesiva. La más frecuente, presente en el 75% de las familias afectadas, es la autosómica dominante, en la cual uno de los progenitores presenta evidencia clínica y/o de laboratorio de la enfermedad. En el 25% restante ambos padres presentan estudio hematológico y pruebas habituales de laboratorio normales; son las llamadas formas recesivas o no-dominantes. En este grupo se estima que aproximadamente la mitad de los casos son verdaderas formas recesivas, mientras que en el 50% restante se trata de mutaciones de novo.

Diagnóstico

La ESH se expresa a través de una combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio. La enfermedad se manifiesta por primera vez generalmente en lactantes o niños mayores, más raramente en la adultez.

A) Manifestaciones clínicas

Los signos clínicos típicos son anemia, ictericia y esplenomegalia. La presencia de litiasis biliar es frecuente, ya sea acompañando a las otras manifestaciones o, en algunos casos, como única manifestación evidente de la enfermedad. El síntoma de presentación más común (aproximadamente 50% de los casos) es la anemia, pero en 10 a 15% de los pacientes pueden ser la ictericia y/o la esplenomegalia. Aproximadamente las 2/3 partes de los pacientes con ESH cursan con una hemólisis parcialmente compensada. La ictericia, a predominio indirecto, en muchas oportunidades se manifiesta durante una infección viral. La esplenomegalia se detecta en 50% de los lactantes afectados, y en 75 a 95% de los niños mayores o adultos, siendo generalmente moderada.

B) Datos de laboratorio general

- Hemograma: Los niveles de Hb pueden estar dentro de los límites normales (hemólisis compensada) o alcanzar valores por debajo de 8 g/dL en las formas severas. Los valores de CHCM están habitualmente por encima de lo normal. El VCM y la HCM están dentro de valores normales. La ADE está significativamente aumentada. Los esferocitos en el frotis se pueden observar en casi la totalidad de los pacientes con ESH severa, pero sólo en 25 a 30% de las formas leves.
- Reticulocitos: Están siempre elevados, su nivel está en relación con la severidad de la hemólisis. La excepción a esta situación se puede dar en los recién nacidos y en el transcurso de las crisis aplásicas.
- Pruebas indicativas de hemólisis: hemólisis fundamentalmente extravascular.

C) Pruebas de laboratorio especializado

Las pruebas tradicionales requieren el procesamiento inmediato de la muestra. Pruebas diagnósticas desarrolladas posteriormente permiten diferir el procesamiento y utilizan menores cantidades de sangre pero los valores de corte para el diagnóstico de ESH deben ser establecidos e informados en cada laboratorio.

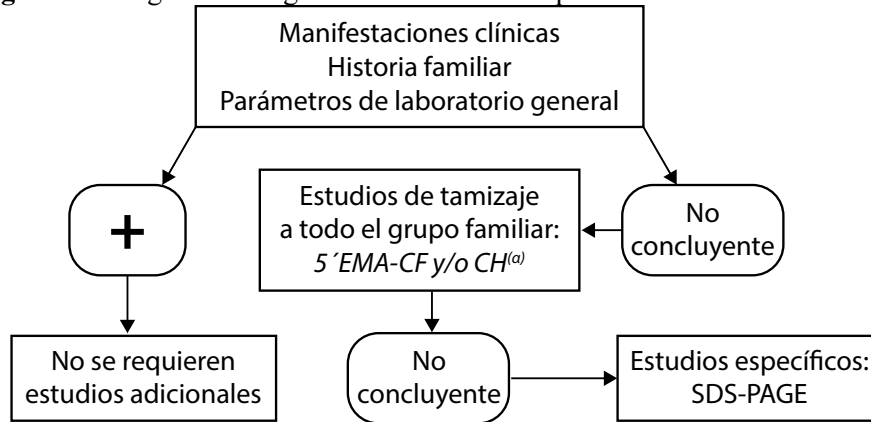
- Autohemólisis: aumentada, corrige con el agregado de glucosa. Puede no observarse corrección si existe un gran número de eritrocitos condicionados (pre-líticos). En la AHAI generalmente la presencia de glucosa incrementa marcadamente la hemólisis.
- Curvas de fragilidad osmótica eritrocitaria (FOE): incrementada (o ROE disminuida). La curva diferida permite acentuar las diferencias respecto de la población eritroide normal. No utilizar como parámetro únicamente la FCM ya que puede ser normal aunque coexistan poblaciones con diferentes resistencias osmóticas.
- Criohemólisis hipertónica: aumentada. Es una prueba altamente específica y sensible.
- Citometría de flujo con 5'EMA: disminuida respecto del promedio de fluorescencia obtenida en 6 controles normales procesados simultáneamente. Es una prueba de gran especificidad y sensibilidad.
- Fragilidad eritrocitaria por citometría de flujo: porcentaje de eritrocitos residuales viables muy disminuido.
- Electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) de membranas eritrocitarias: es un estudio laborioso, no disponible habitualmente, que permite identificar la/s proteína/s deficiente/s.
- Diagnóstico molecular: requiere identificar previamente la/s proteína/s deficiente/s para luego secuenciar el gen apropiado. Este estudio no está disponible en nuestro país.

Problemas diagnósticos provocados por la coexistencia de ESH con otras anemias

Algunas patologías (ictericia obstructiva, deficiencia de hierro fólico o vitamina B12) pueden complicar el diagnóstico de ESH por su interferencia sobre las manifestaciones clínicas y la normalización de las pruebas de laboratorio tradicionales (autohemólisis y FOE). La coexistencia con talasemia menor puede empeorar, mejorar o no modificar la severidad clínica de la ESH.

Algoritmo diagnóstico

No se requieren estudios especiales si las manifestaciones clínicas y de laboratorio general son inequívocas cuando se dispone del diagnóstico certero para miembros del grupo familiar primario. Para asegurar el diagnóstico se recomiendan pruebas de laboratorio especializado siendo las recomendadas la criohemólisis y la citometría de flujo con 5'EMA por ser más específicas y sensibles. Sólo excepcionalmente se requiere la determinación de la proteína/s deficiente/s mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con la finalidad de detectar portadores sanos o en aquellos casos en que las pruebas habituales arrojen resultados en valor límite (Figura 5.2).

Figura 5.2. Algoritmo diagnóstico recomendado para esferocitosis hereditaria^{3,4}

^(a)Nivel de evidencia A
Recomendación grado 1

Formas clínicas

La ESH puede presentarse con distintos grados de severidad

Portadores sanos: no presentan anemia, ictericia ni esplenomegalia, y en el extendido de sangre periférica no se observan esferocitos. La enfermedad se evidencia sólo por una ligera reticulocitosis (en promedio $2,1 \pm 0,8\%$), fragilidad osmótica diferida ligeramente aumentada o autohemólisis aumentada. En algunos casos la única alteración se encuentra a través del análisis de las proteínas de membrana.

ESH leve: la anemia es muy leve o inexistente ($Hb > 10$ g/dL). Generalmente tampoco tienen ictericia ni esplenomegalia. La enfermedad se puede hacer evidente durante el curso de enfermedades virales, embarazo o ejercicio. Generalmente estas formas clínicas se diagnostican durante la realización de estudios familiares, o por la aparición de esplenomegalia o litiasis biliar en niños mayores o adultos.

ESH moderada: anemia con Hb entre 8 y 10 g/dL, recuentos reticulocitarios cercanos a 10% y bilirrubinemia entre 2 y 3 mg/dL. Se ve tanto en pacientes con formas dominantes como con recesivas. Las crisis aplásicas son de frecuente aparición.

ESH severa: anemia severa ($Hb < 8$ g/dl), por lo que son transfusión-dependientes. Además de los esferocitos característicos, la morfología eritrocitaria en muchas oportunidades muestra esferocitos con contornos irregulares y/o poiquilocitos. Esta forma clínica se ve casi exclusivamente en pacientes con la forma recesiva de la enfermedad. Además de los riesgos inherentes a la politransfusión, estos pacientes sufren con frecuencia crisis aplásicas. Con el paso de los años pueden desarrollar retardo de crecimiento, maduración sexual retardada y facies “talasémica”.

Situaciones especiales

ESH en el recién nacido: la ictericia es el síntoma más frecuente de la ESH en periodo neonatal. Generalmente la hiperbilirrubinemia aparece en las primeras 48 horas de vida. La anemia se ve solo en 43% de estos pacientes. En el recién nacido la esplenomegalia es muy poco frecuente. La presencia de esferocitos en el frotis puede deberse a enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO, una patología que es mucho más frecuente que la ESH y constituye un diagnóstico diferencial durante el período neonatal. El hecho de que la ESH se manifieste o no en el recién nacido no parece tener ninguna relación con la evolución clínica o los requerimientos transfusionales del paciente una vez superado el periodo neonatal.

ESH en la mujer embarazada: las mujeres embarazadas con ESH presentan una anemia más severa que la habitual del embarazo. Las crisis hemolíticas no son frecuentes, pero pueden presentarse.

Complicaciones

Litiasis biliar: es una de las complicaciones más comunes, diagnosticada generalmente entre los 10 y 30 años de edad. Se sugiere el control periódico ecográfico anual a partir de los 4 años de edad. En la co-herencia de ESH y síndrome de Gilbert, la incidencia de litiasis biliar es 5 veces mayor que en la población general.

Crisis: en la ESH se pueden manifestar tres tipos de crisis que llevan a agravamiento súbito de la anemia. **Crisis hemolíticas:** son las más frecuentes. Se presentan durante el curso de infecciones virales de cualquier tipo, y en niños menores de 6 años, pero también pueden aparecer espontáneamente y a cualquier edad. Habitualmente son de intensidad leve a moderada, manifestándose como exacerbación de la sintomatología habitual de anemia, ictericia, hiperreticulocitosis y esplenomegalia, y no requieren transfusiones. En algunas oportunidades son severas, presentando vómitos, dolor abdominal y esplenomegalia dolorosa, requiriendo hospitalización, transfusiones y control estricto.

Crisis aplásicas: son menos frecuentes que las hemolíticas pero mucho más graves, pudiendo llevar a insuficiencia cardíaca congestiva y muerte. El agente causal es el parvovirus B19, agente etiológico de la 5ª enfermedad (eritema infeccioso). En pacientes con ESH o cualquier otra anemia hemolítica crónica se observa fiebre, dolor abdominal y mialgias pero rara vez se evidencia el exantema característico. Simultáneamente con esta sintomatología, se produce agravamiento de la anemia, palidez y debilidad, con marcado descenso del recuento reticulocitario y disminución de los niveles de hiperbilirrubinemia. Este cuadro hematológico generalmente va acompañado de ligera trombocitopenia y neutropenia. La duración de estas crisis es de 10 a 14 días, y la caída promedio de la hemoglobina es al 50% de los valores basales, por lo que requieren terapia transfusional con frecuencia.

En algunas oportunidades, la infección por parvovirus B19 y la consecuente crisis aplásica son la manifestación inicial de la ESH. Esta situación se produce especialmente en aquellos pacientes con hemólisis compensada, que generalmente no tienen diagnóstico previo de la enfermedad por no padecer anemia.

Crisis megaloblásticas: son muy poco frecuentes, y debidas a deficiencia de folatos. Es para evitar esta complicación que todos los pacientes con anemias hemolíticas crónicas deben recibir suplementos adecuados de folato.

Úlceras de piernas: las úlceras indoloras, así como la dermatitis eritematosa crónica, son de rara aparición, y se corrigen con la esplenectomía.

Gota: es una complicación rara en los adultos, que también corrige con la esplenectomía.

Focos de hemopoyesis extramedular: se desarrollan en el adulto, de localización principalmente paraespinal o en tórax posterior o en el hilio renal. Se observan incluso en pacientes con ESH leve. La RMN permite diferenciar estos focos hemopoyéticos de verdaderos tumores en crecimiento. Si el paciente es esplenectomizado, estas masas detienen su crecimiento y van a la degeneración grasa, pero no reducen su tamaño.

Insuficiencia cardíaca: si el paciente con ESH presenta además algún trastorno cardíaco, la anemia crónica que padece puede hacer empeorar su insuficiencia cardíaca. Esta situación se ve especialmente en pacientes adultos mayores

Tratamiento

Terapia transfusional: la transfusión es una decisión personalizada basada en el estado clínico del paciente y los factores agravantes que pudiera presentar. Generalmente se indica con niveles de Hb por debajo de 7 g/dL.

Esplenectomía: se recomienda no realizarla antes de los 6 años de edad. La esplenectomía corrige la sintomatología de la enfermedad en casi todos los pacientes. La anemia y la hiperbilirrubinemia se corrigen totalmente. El recuento reticulocitario desciende a valores normales o cercanos a lo normal. En algunos raros casos en que la esplenectomía no corrige totalmente los síntomas, igualmente se produce una franca mejoría.

Los siguientes lineamientos son los habitualmente más aceptados para su indicación:

- ESH severa: mandatoria
- ESH moderada sintomática (calidad de vida, fatiga, úlceras de pierna, etc.): habitualmente indicada
- ESH moderada asintomática: controvertida. Decisión personalizada consensuada entre médico y paciente.
- ESH leve: controvertida. Habitualmente no indicada
- ESH de cualquier severidad con indicación de colecistectomía por litiasis biliar: mandatoria

La esplenectomía debe siempre acompañarse de colecistectomía si el paciente presenta litiasis biliar.

La vía laparoscópica es de elección para el procedimiento quirúrgico.

La principal limitación para realizar una esplenectomía es el riesgo de sepsis fulminante post-esplenecto-

mía aunque evidencias recientes demuestran que las complicaciones son infrecuentes (<1%). Previo a la intervención quirúrgica el paciente debe recibir, por lo menos 2 semanas antes, vacunación contra *Haemophilus influenzae*, neumococo y meningococo. Luego de realizada la esplenectomía, deberá recibir profilaxis con penicilina, ya sea diariamente por vía oral o mensualmente por vía intramuscular. En niños pequeños es preferible utilizar amoxicilina. El tiempo de administración de este tratamiento profiláctico no está aún claramente establecido. Se recomienda frente al desarrollo de fiebre en un paciente esplenectomizado la toma de cultivos y medicación antibiótica parenteral dentro de las primeras 48-72 hs.

Acido fólico: es imprescindible la suplementación con ácido fólico en las ESH moderadas y severas. Es materia opinable su indicación en los casos leves. La dosis recomendada es de 2,5 mg/día en menores de 5 años, y 5 mg/día posteriormente.

Tratamiento durante el embarazo: se debe duplicar la dosis de ácido fólico que recibe habitualmente durante todo el período del embarazo.

Tratamiento en el recién nacido: el riesgo de kernicterus está siempre latente, por lo que la exsanguinotransfusión puede ser necesaria a veces. Sin embargo, la enorme mayoría de estos neonatos pueden ser controlados con luminoterapia. A veces la anemia es lo suficientemente severa como para requerir transfusión. En algunos pacientes la anemia persiste, sin que se produzca una respuesta eritropoyética adecuada al grado de anemia. En estos casos se puede intentar tratamiento con eritropoyetina humana recombinante a dosis de 500 a 1250 UI/kg/semana para evitar o disminuir el requerimiento transfusional.

Bibliografía

- Aramburu Arriaga N, Fernández Cuesta MA, Martínez Gonzalez MJ, Astigarraga Aguirre I, Fernandez-Teijeiro Alvarez A, Navajas Gutierrez A et al. Hereditary spherocytosis in neonates. Review of our casuistics. *Ann Esp Pediatr.* 2000; 52:569–572.
- Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica.* 2012; 97:516-523.
- Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P On behalf of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2004;126:455–474.
- Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol.* 2012 ;156:37-49.
- Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood.* 1983; 61: 889-910.
- Crisp RL, Solari L, Vota D, García E, Miguez G, Chamorro ME et al. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina. *Ann Hematol.* 2011; 90:625-634.
- Crisp RL, Solari L, Gammella D, Schwartzman GA, Rapetti MC, Donato H. Use of capillary blood to diagnose hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59 (7):1299-1301. doi:10.1002/pbc.24157.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Martorelli D. Anemias hemolíticas. En: Donato H, Rapetti MC (eds): *Hematología Neonatal.* Fundasap, Buenos Aires, 2007; p. 57-108.
- Girodon F, Garçon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Feneant-Thibault M et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol.* 2008; 140:468–470
- Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg, Fisher DE, Lux SE (eds) *Hematology of Infancy and Childhood.* Saunders, Philadelphia 2009; p. 659–838.
- King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2000; 111:924–933.
- Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the

- membrane protein defect. *Haematologica*. 2008; 93:1310–1317.
- Donato H, Crisp R, Rapetti MC. Anemias hemolíticas hereditarias por trastornos de membrana. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, eds. *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires: Journal; 2014. Págs.105-34.
 - Streichman S, Gesheidt Y, Tatarsky I. Hypertonic cryohemolysis: a diagnostic test for hereditary spherocytosis. *Am J Hematol*. 1990; 35:104–109.
 - Won DI, Suh JS. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. *Cytometry*. 2009; 76B: 135-141.
 - Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. “Esferocitosis Hereditaria. Revisión. II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento”. *Arch Argent Pediatr*. 2015, 113(2):168-176.
 - Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. “Esferocitosis Hereditaria. Revisión. I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico”. *Arch Argent Pediatr*. 2015, 113(1):69-80.

Enzimopatías



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

6 Enzimopatías

6.1 Generalidades

6.2 Deficiencia de G6PD

6.3 Deficiencia de PK

6.4 Otras deficiencias enzimáticas

6.1 Generalidades

- Las deficiencias enzimáticas que generan cuadros hemolíticos se encuentran vinculadas a la vía glicolítica (vía de Embden-Meyerhof) que suple los requerimientos energéticos del eritrocito y a la vía de las pentosas (“*shunt*” hexosa monofosfato) que protege a la célula del daño oxidativo.
- Debe sospecharse una deficiencia enzimática en las siguientes situaciones:
- Anemia hemolítica crónica sin morfología específica o con punteado basófilo o presencia de queratocitos (“*bite cell*”)
- Hemólisis aguda posterior a drogas oxidantes
- Presencia de cuerpos de Heinz en sangre periférica
- Anemias hemolíticas asociadas con otros desórdenes congénitos

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son:

- Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Piruvato kinasa

6.2 Deficiencia de G6PD

Es la enzimopatía más común, asociada a ictericia neonatal y anemia hemolítica como consecuencia de exposición a distintos agentes oxidantes. La severidad depende de la cantidad y de la variante enzimática y de la naturaleza del agente oxidante. Presenta gran polimorfismo genético, clínico y bioquímico.

Genética

Herencia recesiva ligada al sexo. El gen está ubicado en la región terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq28). Se han descrito más de 400 variantes de la enzima que derivan de más de 150 mutaciones descritas que son de dos tipos: las variantes polimórficas (áreas de malaria endémica) y las variantes esporádicas (cualquier lugar del mundo y son poco frecuentes). Las mutaciones pueden deberse a mutaciones puntuales o deleciones, afectando la transcripción, el procesamiento o la estructura primaria de la enzima. Los hombres son normales o deficientes, las mujeres pueden ser normales, heterocigotas (portadoras) u homocigotas.

Epidemiología

Afecta al 3 % de la población mundial. Más frecuente entre los judíos sefaradís y en la etnia negra y habitantes del Mediterráneo.

Fisiopatología

La deficiencia de esta enzima provoca un daño oxidativo irreversible y muerte celular. El shunt de la hexosa monofosfato es la única vía de obtención de NADPH, protegiendo al glóbulo rojo de la injuria oxidativa. Por reacciones de la hemoglobina con el oxígeno y agentes externos (drogas, infecciones) se generan agentes oxidantes en el glóbulo rojo, pero normalmente no se acumulan porque el glutatión reducido (GSH) los inactiva generando glutatión oxidado por acción de la enzima glutatión peroxidasa. Los niveles de GSH se recuperan por la glutatión reductasa, que requiere NADPH generado por la G6PD.

La actividad enzimática en el glóbulo rojo cae rápidamente con el envejecimiento de los mismos. Su vida media es de 60 días y refleja la edad del eritrocito, ya que este es incapaz de generar nuevas moléculas proteicas. El reticulocito tiene 5 veces más actividad enzimática que el glóbulo rojo senescente.

Cuadro clínico

Las formas clínicas de presentación son:

- Anemia hemolítica aguda: no hay manifestaciones clínicas ni hematológicas durante la mayoría del tiempo. La exposición a un estrés oxidativo desencadena un cuadro de hemólisis aguda. La anemia es de moderada a severa, normocítica y normocrómica, con reticulocitosis importante. En algunos casos el cuadro es autolimitado y se resuelve espontáneamente, normalizándose la Hb en 3 a 6 semanas.

Numerosos agentes medicamentosos, ambientales, alimentarios, infecciosos y otros son capaces de desencadenar una crisis hemolítica.

- **Anemia hemolítica congénita no esferocítica:** presentan hemólisis crónica, siendo variable la severidad de la anemia. Suelen presentar esplenomegalia leve que aumenta con la edad. La anemia es de tipo normocítica y normocrómica con reticulocitosis. Frente a cuadros infecciosos presentan aumento de la hemólisis.
- **Ictericia neonatal:** ictericia que aparece entre el segundo y tercer día de vida, generalmente sin anemia ni evidencia de hemólisis asociadas. La gravedad del cuadro es variable. Si bien se desconoce la causa, se supone que es un agravamiento de la anemia fisiológica debido al mal funcionamiento hepático por expresión del déficit de G6PD en el hígado.
- La OMS ha categorizado las variantes del déficit de G6PD según la actividad enzimática y la expresión clínica (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Variantes de déficit de G6PD. Clasificación OMS

Clase	Manifestaciones clínicas	Actividad enzimática	Ejemplos	Comentarios
I	Anemia hemolítica crónica no esferocítica. Ictericia neonatal severa.	< 10 % (en la mayoría de los casos)	Sunderland, Nara, Guadalajara	No son polimórficas
II+III	Asintomática en estado basal pero con riesgo de: Ictericia neonatal - Anemia hemolítica aguda - Favismo	< 30 %	Med, A-, Orissa, Canton, Mahidol, Vanua Lava, Seattle	La mayoría de estas variantes conocidas son polimórficas
IV	Asintomática	>85%	A,B	G6PD B es la normal "wild type"

Diagnóstico

No se observa morfología eritrocitaria característica salvo durante las crisis hemolíticas. Los datos de laboratorio indicativos de hemólisis son positivos y la PCD negativa. Pueden realizarse pruebas de chequeo, de las cuales la más difundida es el test de Brewer, pero que posee baja sensibilidad en la detección de mujeres heterocigotas. El diagnóstico de certeza se establece por dosaje enzimático y/o por la realización del estudio molecular del gen G6PD. Debe tenerse en cuenta que el aumento de reticulocitos posterior a una crisis hemolítica puede generar resultados falsos negativos para el dosaje enzimático, ya que poseen una actividad enzimática cinco veces superior a la de un eritrocito maduro. El estudio molecular del gen G6PD se realiza por PCR-Secuenciación a partir de ADN total aislado de leucocitos de sangre periférica, utilizando cebadores descriptos previamente. Se estudian los 12 exones codificantes (exones 2-13), el exón 1 no codificante, regiones intrónicas flanqueantes y región 3' no codificante. La patogenicidad asociada a las variantes de secuencia que pudieran detectarse se establece consultando bases de datos de mutaciones descriptas previamente: *Human Gene Mutation Database* (HGMD) y G6PD-MutDB. Para el caso de variantes de secuencia no descriptas pueden utilizarse herramientas "in silico" a fin de realizar una predicción de su patogenicidad.

Tratamiento

No requieren tratamiento específico. Se deben considerar las siguientes medidas:

- Evitar la exposición a agentes oxidantes (Tabla 6.2).
- Transfusión de GRS si la anemia pone en riesgo la vida del paciente, según los siguientes lineamientos generales:
 - Con Hb <7 g/dL: transfundir
 - Con Hb <9 g/dL y evidencia de hemólisis persistente (hemoglobinuria): transfundir
 - Con Hb entre 7 y 9 g/dL: control clínico estricto
- Suplementar con ácido fólico.
- Esplenectomía en caso de esplenomegalia importante que provoque trastornos mecánicos, hiperesplenismo, o anemia severa con alto requerimiento transfusional.

Tabla 6.2. Drogas y alimentos que deben ser evitados por los pacientes deficientes de G6PD.Fuente: <http://www.g6pd.org/>

Categoría de droga	Hemólisis evidente	Hemólisis probable
Antimaláricos	Dapsona Primaquina Azul de metileno	Cloroquina Quinina
Analgésicos	Fenazopiridina	Aspirina (alta dosis)
Antibacterianos	Sulfametoxazol Cotrimoxazol Sulfadiazina Ciprofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina Ácido nalidíxico Nitrofuranos: Nitrofurantoína	Sulfasalazina Cloranfenicol Isoniacida
Otros	Rasburicasa Azul de toluidina	Acido ascórbico Glibenclamida Vitamina K

Consultar lista completa en: <http://www.g6pd.org/>

6.3 Deficiencia de PK

Deficiencia enzimática de la vía glicolítica, de distribución mundial. Transmitida en forma autosómica recesiva. El gen PKLR se ubica en el cromosoma 1q21, con afección similar en ambos sexos. Tanto los homocigotas como los heterocigotas compuestos presentan hemólisis significativa. El heterocigota no presenta anemia, pero puede presentar algunas alteraciones de la morfología eritrocitaria.

Cuadro clínico

La presentación es variable, desde anemia neonatal grave hasta un proceso hemolítico compensado en el adulto. Generalmente se trata de una anemia hemolítica moderada a severa, no inducida por drogas. Las infecciones virales pueden exacerbar el cuadro hemolítico. También se puede presentar como una crisis aplásica por parvovirus B19. La esplenomegalia es frecuente. Menos frecuentemente pueden presentar litiasis vesicular, úlceras crónicas en piernas, sobrecarga de hierro por transfusiones múltiples, entre otras.

Diagnóstico

La anemia es frecuentemente normocítica, con reticulocitosis (marcado aumento post esplenectomía), sin morfología característica, aunque pueden observarse equinocitos. Laboratorio general con características de anemia hemolítica y PCD negativa. Autohemólisis aumentada que corrige con el agregado de ATP, pero no con glucosa (este patrón de respuesta es variable). El diagnóstico de certeza requiere el dosaje enzimático y/o el estudio molecular del gen PKLR. Las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones-inserciones se encuentran distribuidas a lo largo de todo el gen y se estudian por PCR-Secuenciación de ADN total utilizando cebadores descriptos previamente. Se estudian los exones codificantes de la isoforma eritrocitaria (exones 1 y 3-12), regiones intrónicas flanqueantes, región promotora y región 3' no codificante. La patogenidad asociada a las variantes de secuencia que pudieran detectarse se establece consultando bases de datos de mutaciones descriptas previamente: *Human Gene Mutation Database* (HGMD). Para el caso de variantes de secuencia no descriptas pueden utilizarse herramientas "in silico" a fin de realizar una predicción de su patogenidad. Para la detección de la deleción PK-Gypsy (deleción de 1149 pares de bases: pérdida del exón 11 y regiones intrónicas flanqueantes) se utiliza la técnica de GAP-PCR.

Tratamiento

Acido fólico

Transfusiones si es necesario.

Esplenectomía cuando el requerimiento transfusional es alto.

6.4 Otras deficiencias enzimáticas

Son muy poco frecuentes. Se transmiten casi todas en forma autosómica recesiva. Presentan anemia hemolítica no esferocítica de severidad variable, con fragilidad osmótica y autohemólisis normales o aumentadas. En la tabla 6.3 se muestran algunas características de estas deficiencias poco frecuentes.

La esplenectomía en general lleva a algún grado de mejoría de la anemia.

Tabla 6.3. Anemias hemolíticas por deficiencias enzimáticas poco frecuentes

ENZIMA	Incidencia	Herencia	Hemólisis	Alteraciones Neurológicas	Miopatía	Observaciones
Hexoquinasa (HK)	Rara	AR	Si			2,3-DPG bajo ¿Poca tolerancia a la anemia?
Glucosa fosfato isomerasa (GPI)	Más de 45 casos publicados	AR	Si, crisis durante infecciones	En casos raros	En casos raros	
Fosfofructokinasa (PFK)	Rara	AR	Variable	Glucogenosis tipo VII	Habitual	Hemólisis compensada. Puede tener eritrocitosis y gota de comienzo temprano
Aldolasa (ALD)	Muy rara	AR	Si			
Triosafofosfato isomerasa (TPI)	Rara	AR	Si	Habitual (1)		Trastorno generalizado. Es la más grave
Fosfogliceratokinasa (PGK)	Rara	Recesiva Lig X	Habitualmente	Habitual (2)	En casos raros	Enfermedad multisistémica
Difosfoglicerato mutasa (DPGM) Difosfoglicerato fosfatasa (DFGP) (*)	Muy rara	AR	No			Eritrocitosis leve
Enolasa (ENO)	Muy rara	¿AD?	Si			Deficiencia parcial con fenotipo esferocítico
Láctico deshidrogenasa (LDH)	Muy rara	AR	No		En casos raros. Falta subunidad M	Falta de subunidad H: no hay hemólisis

(*) Ambas actividades residen en la misma proteína. Prácticamente ausencia de 2,3-DPG

AD: Autosómica dominante AR: Autosómica recesiva

(1) TPI: se asocia a enfermedad neuromuscular debilitante progresiva con espasticidad generalizada e infecciones recurrentes y complicaciones cardíacas

(2) FGK: se asocia a retardo mental y alteraciones de la conducta

Bibliografía

- Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Sem Hematol.* 1990; 27:1-40.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood.* 1994; 84: 3613-3636.
- Dal Borgo P, Silva R, Cavieres M. Dos nuevas mutaciones de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna. *Rev Chil Pediatr.* 2000; 71: 419-22.
- Eandi Eberle S, García Rosolen N, Urtasun C, Sciuccati G, Díaz L, Savietto V et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109: 354-361.

- Frank JE. Diagnosis and management of G6PD. *Ann Fam Physician*. 2005; 72: 1277-1282.
- Nagel RL, Roth EF Jr. Malaria and cell genetic defects. *Blood*. 1989, 74:1213-1221.
- Toniolo D, Martini G, Migeon BR, Dono R. Expresión of the G6PD locus on the human X Chromosome is associated with demethylation of three CpG islands within 100 kb of DNA. *EMBO J*. 1988;7: 401-410.
- Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain-reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J*. 1990; 271(1):157-60.
- Amini F, Ismail E. 3'-UTR variations and G6PD deficiency. *J Hum Genet*. 2013; 58(4):189-94. doi: 10.1038/jhg.2012.155.
- Baronciani L, Beutler E. Analysis of pyruvate kinase-deficiency mutations that produce nonspherocytic hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(9):4324-7.
- van Wijk R, van Solinge WW, Nerlov C, Beutler E, Gelbart T, Rijksen G, Nielsen FC. Disruption of a novel regulatory element in the erythroid-specific promoter of the human PKLR gene causes severe pyruvate kinase deficiency. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1596-602.

Anemias en el período neonatal



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

7 Anemias en periodo neonatal

7.1 Clasificación

7.2 Metodología de estudio

7.3 Anemias secundarias a hemorragia

7.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer

7.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón

7.3.3 Hemorragia interna

7.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica

7.4 Anemias hemolíticas

7.4.1 Hereditarias

7.4.2 Adquiridas

7.5 Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria

7.6 Anemia del prematuro (AP)

7. Anemias en periodo neonatal.

El período neonatal abarca los primeros 30 días de vida del niño. Los valores normales durante este periodo dependen de la edad cronológica y de la edad gestacional, y varían de semana a semana, por lo que para definir anemia deben considerarse los valores de referencia indicados en la Tabla 1.1 (Generalidades).

7.1 Clasificación

Las causas de anemia son múltiples y se pueden clasificar, según el mecanismo causal, en tres grandes grupos: hemorragia, hemólisis o defecto de síntesis; además de ellas se debe considerar a la anemia del prematuro, una entidad con características únicas y de etiología multifactorial (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Causas de anemia en periodo neonatal

- ▶ Anemias secundarias a hemorragia
 - Hemorragia oculta antes de nacer
 - Feto-materna: espontánea, versión externa, amniocentesis traumática, corioangioma, coriocarcinoma
 - Gemelo-gemelar
 - Accidentes obstétricos, malformaciones de placenta o de cordón
 - Ruptura de cordón: parto en avalancha, circular de cordón
 - Hemorragia feto-placentaria: hematoma retroplacentario, cesárea
 - Hematoma de placenta o cordón
 - Ruptura de vaso anómalo
 - Incisión accidental de placenta
 - Placenta previa
 - Desprendimiento normoplacentario
 - Extracción manual de placenta
 - Manipulación intrauterina
 - Hemorragia interna
 - Intracraneana, retroperitoneal, pulmonar, suprarrenal
 - Ruptura hepática o esplénica
 - Pérdida sanguínea iatrogénica
 - Extracciones excesivas
- ▶ Anemias hemolíticas
 - Hereditarias
 - Trastornos de membrana
 - Esferocitosis hereditaria
 - Eliptocitosis hereditaria
 - Estomatocitosis hereditaria
 - Deficiencias enzimáticas

- Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Piruvatokinasa
- Otras
- Trastornos de la hemoglobina
 - Alfa y gamma talasemias
 - Hemoglobinopatías estructurales
- Adquiridas
 - De causa inmunológica
 - Incompatibilidad de grupo (Rh, ABO, etc.)
 - Anemia hemolítica autoinmune materna
 - Inducida por drogas
 - De causa infecciosa
 - Intrauterinas
 - Perinatales
 - Anemias hemolíticas microangiopáticas
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Hemangioma gigante
 - Estenosis de arteria renal
 - Coartación de aorta severa
 - Otras causas
 - Picnocitosis infantil
 - Galactosemia
 - Hipotiroidismo
 - Deficiencia de vitamina E
- ▶ Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria
 - Insuficiencias medulares hereditarias
 - Síndrome de Diamond-Blackfan
 - Anemia de Fanconi
 - Síndrome de Pearson
 - Otras
 - Infecciones intrauterinas (parvovirus B19 y otras)
 - Drogas maternas
 - Leucemia congénita
 - Síndrome linfoproliferativo transitorio
 - Osteopetrosis
- ▶ Anemia del prematuro

7.2 Metodología de estudio

Frente a un recién nacido anémico se debe tratar de desarrollar un plan diagnóstico lo más simple y completo posible, de acuerdo a la siguiente metodología.

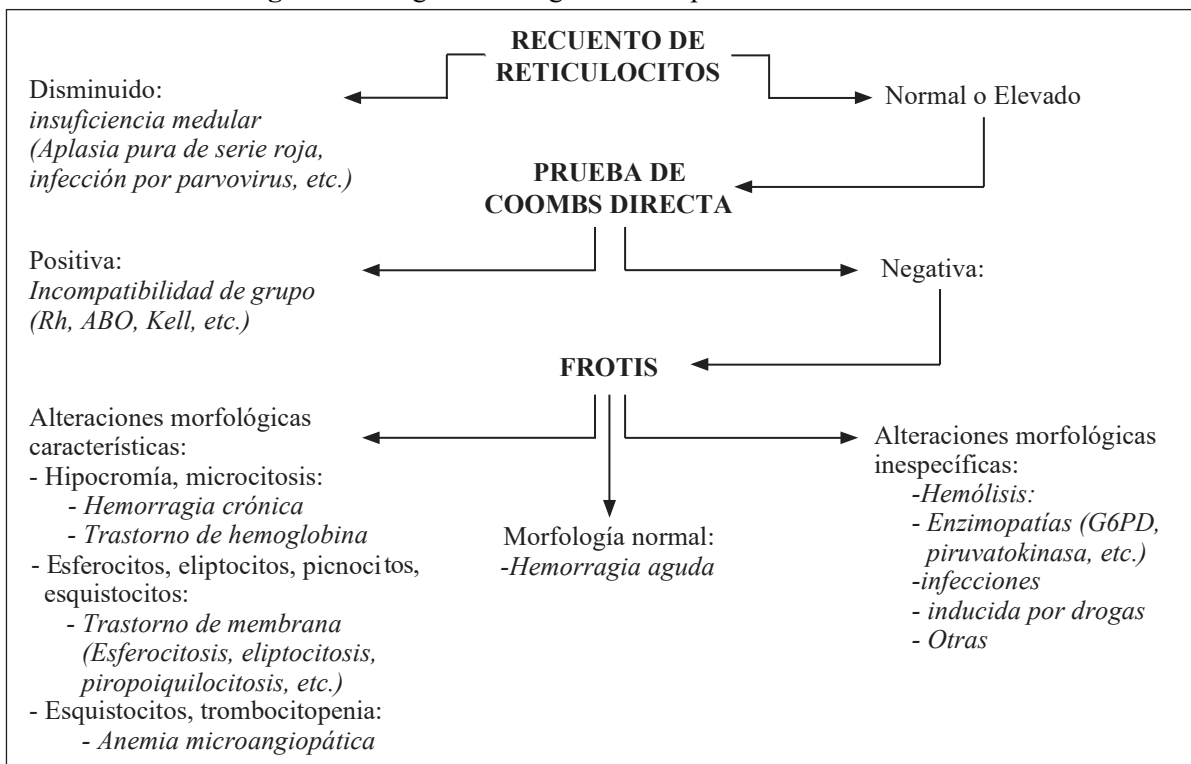
- Interrogatorio:
 - Antecedentes maternos: Patologías hematológicas y autoinmunes; exposición prenatal a infecciones, medicamentos, drogas y tóxicos ambientales.
 - Antecedentes familiares: Enfermedades hematológicas, ictericia, litiasis biliar o esplenectomía en ambos padres, hermanos y otros familiares.
 - Antecedentes obstétricos: Tipo y características del parto (especialmente vía, duración y si se trató o no de un parto múltiple); hemorragias vaginales durante el embarazo; placenta previa, desprendimiento normoplacentario, ruptura del cordón y presencia de vasos anteriores.
 - Antecedentes de la enfermedad actual: La anemia puede ser el síntoma principal que presente el niño, o tratarse solo de un hallazgo durante una evaluación por otra causa. La edad de presentación tiene alto valor para la orientación diagnóstica.
- Examen físico: Evaluar fundamentalmente: función cardíaca, signos de hemorragia oculta, malforma-

ciones congénitas, signos de infección intrauterina, y hepato y/o esplenomegalia.

- Examen de la placenta: Detectar signos de infección, hemorragia o malformaciones.
- Estudios de laboratorio: Los estudios básicos son hemograma, recuento reticulocitario, recuento de plaquetas, observación del frotis de sangre periférica (FSP), determinación de grupo sanguíneo del niño y la madre y PCD al niño. En caso de sospecha de anemia hemolítica hereditaria también se debe realizar hemograma, reticulocitos y extendido de sangre periférica a ambos padres. El recuento reticulocitario es el mejor parámetro de orientación: si está elevado indica hemólisis o hemorragia, mientras que la reticulocitopenia indica déficit de producción eritrocitaria por insuficiencia o infiltración medular. La PCD positiva indica isoimmunización Rh, ABO o de otros sistemas antigénicos eritrocitarios; la excepción a esta regla se da en casos de incompatibilidad ABO, ya que en la mayoría de ellos la PCD es negativa. El FSP puede revelar la presencia de alteraciones morfológicas específicas (esferocitos, eliptocitos, esquistocitos, etc.) que orientan hacia determinados diagnósticos. La microcitosis con hipocromía indica deficiencia de hierro o trastorno de la hemoglobina. Si el recuento plaquetario está bajo, se debe pensar en infecciones intrauterinas, coagulación intravascular diseminada o hemangioma gigante.

En líneas generales, una adecuada historia clínica sumada a la realización de las pruebas de laboratorio en la secuencia adecuada, como se muestra en la figura 7.1, permiten llegar rápidamente a un diagnóstico presuntivo, el cual deberá posteriormente ser confirmado mediante la realización de las pruebas específicas.

Figura 7.1. Algoritmo diagnóstico de pruebas de laboratorio.



7.3 Anemias secundarias a hemorragia

La hemorragia es frecuente en período perinatal, pudiendo ocurrir antes, durante o después del parto. La anemia secundaria a la misma se puede manifestar inmediatamente al nacer o durante los primeros días de vida. Sus causas son múltiples (Tabla 7.1).

7.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer

Transfusión feto-materna (TFM): Se produce por el pasaje de eritrocitos fetales a la circulación materna. Puede ocurrir espontáneamente o ser desencadenada por distintos factores (amniocentesis, versión externa, uso de ocitocina, presión fúndica en la segunda etapa del parto, corioangioma placentario o coriocarcinoma). Las manifestaciones clínicas dependen del volumen de la hemorragia y de la velocidad con que se

produjo. Si la hemorragia fue prolongada o reiterada durante la gestación, la anemia se va instalando lentamente y permite que el feto permanezca hemodinámicamente compensado. Al nacer, estos niños suelen presentar solo palidez y anemia sin causa evidente, pudiendo presentar niveles de hemoglobina tan bajos como 4-6 g/dL sin sufrir descompensación hemodinámica. Si la hemorragia fue aguda, el neonato está deprimido, hemodinámicamente descompensado y generalmente en shock, con niveles de hemoglobina por debajo de 12 g/dL. La observación del FSP permite generalmente diferenciar entre anemia aguda (normocromía y normocitosis) o crónica (hipocromía y microcitosis). El recuento reticulocitario está elevado en ambos casos, y es frecuente la presencia de abundantes eritroblastos circulantes. El diagnóstico de certeza de TFM se basa en la demostración de la presencia de hematíes fetales en la circulación materna, ya sea mediante la prueba de elución ácida de Kleihauer-Betke o por citometría de flujo. El tratamiento depende del estado clínico del niño, debiendo transfundir con sangre entera (formas agudas) o con GRD (formas subagudas/crónicas) si así lo requiere. Tanto en las hemorragias agudas como en las crónicas se debe indicar hierro a dosis terapéuticas (6 mg/kg/día), comenzando su administración lo antes posible.

Transfusión gemelo-gemelar (TGG): Se presenta en hasta un 33% de embarazos con gemelos monocoriales. Produce importante morbimortalidad tanto en el donante como en el receptor. La transfusión puede ser aguda o crónica. En la forma aguda los gemelos son de peso similar (diferencia <20%), pero con diferencias en la concentración de hemoglobina de más de 5 g/dL. En la forma crónica, el donante se anemiza gradualmente, sufriendo retardo del crecimiento, mientras que el receptor se va poniendo policitémico y macrosómico. Debido a las importantes diferencias en volemia, flujo renal y excreción urinaria, generalmente el donante tiene oligoamnios y el recipiente polihidramnios. Al nacimiento el dador está pálido, hemodinámicamente descompensado o en shock, pudiendo presentar neutropenia, trombocitopenia e hipoglucemia. La hemoglobina varía entre 4 y 8 g/dL, con recuento reticulocitario elevado y eritroblastos circulantes en el FSP. El receptor está generalmente más grave que el dador, con cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca, policitemia, hiperviscosidad, dificultad respiratoria, hipocalcemia e hipoglucemia. Sus niveles de hemoglobina están entre 20 y 30 g/dL, y presenta hiperbilirrubinemia. Cualquiera de los gemelos puede presentar hydrops fetalis, causado por la anemia severa en el caso del dador o por hipervolemia e insuficiencia cardíaca en el receptor. El riesgo de sufrir lesiones neurológicas prenatales es de 20-30% para ambos niños, y la mortalidad global perinatal es de 50-100%.

7.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón

La anemia secundaria a hemorragias debidas a estas causas se manifiesta por lo general al nacimiento, o inmediatamente después del mismo. Las causas son múltiples (principalmente placenta previa, desprendimiento normoplacentario y hemorragia feto-placentario).

7.3.3 Hemorragia interna

La anemia se manifiesta al nacimiento o durante las primeras 72 horas de vida. Generalmente son producidas por partos traumáticos o dificultosos, pero también por trastornos de coagulación (coagulación intravascular, déficit de vitamina K, trombocitopenia, etc.) o producirse espontáneamente. Las localizaciones más comunes son subaponeurótica (“caput succedaneum”), intracraneal o en diversos órganos (suprarrenales, hígado, bazo, riñón).

7.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica

La sangre extraída para análisis de laboratorio es probablemente la principal causa de anemia neonatal, especialmente en los prematuros de muy bajo peso de nacimiento.

7.4 Anemias hemolíticas

7.4.1 Hereditarias

Las anemias hemolíticas hereditarias son tratadas, incluyendo sus particulares comportamientos en periodo neonatal, en los capítulos 4, 5 y 6 de esta Guía.

7.4.2 Adquiridas

De causa inmune

Pueden ser producidas por aloanticuerpos o autoanticuerpos.

Anemias hemolíticas por aloanticuerpos: denominadas en forma general como enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), son secundarias a incompatibilidad de grupo sanguíneo entre madre y niño. Si bien las más frecuentes son las debidas a incompatibilidad de grupo ABO, las más severas son las secundarias a incompatibilidad Rh. Las causadas por otros antígenos eritrocitarios pueden tener distintos grados de severidad.

- Enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh (EHRN-Rh): es resultado de la isoimmunización materna secundaria al pasaje transplacentario de sangre fetal a su circulación en madres que no han sido previamente expuestas a hematíes Rh positivos. Los anticuerpos IgG formados atraviesan placenta y se fijan a la membrana de los hematíes fetales, llevando a una hemólisis persistente, anemia y la consiguiente estimulación de la eritropoyesis fetal y el desarrollo de hemopoyesis extramedular. Clínicamente se clasifica de acuerdo a su severidad, basándose fundamentalmente en cuál sería la evolución final de la enfermedad sin tratamiento (Tabla 7.2). Los hallazgos hematológicos habituales son: anemia de severidad variable, reticulocitosis severa (o reticulocitopenia severa si el niño recibió transfusiones intrauterinas) y gran cantidad de eritroblastos en el FSP; puede observarse trombocitopenia en algunos casos. El manejo postnatal consiste en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia y de la anemia severa, mediante el uso adecuado de luminoterapia, transfusión de GRD, exsanguinotransfusión (EST) e inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) de acuerdo al cuadro clínico del niño. La recomendación actual para la profilaxis incluye la administración de dos dosis de globulina anti-D a la madre Rh negativa, la primera a las 28 semanas de gestación y la segunda dentro de las 72 horas inmediatamente posteriores al parto. También se debe administrar después de un aborto o de la realización de algún procedimiento invasivo, como amniocentesis o toma de muestra de vellosidades coriónicas. Esta inmunoprofilaxis masiva ha llevado a un gradual ascenso en la frecuencia de EHRN-Rh secundaria a sensibilización por los otros antígenos del sistema Rh (Tabla 7.3).

Tabla 7.2. Clasificación de la enfermedad hemolítica del recién nacido por Incompatibilidad Rh según su gravedad.

Grado de severidad	Incidencia	Características principales
Leve	45-50%	En cordón, Hb \square 12 g/dL y Bi \square 3,5 mg/100 ml. En periodo neonatal, Hb \square 11 g/dL y Bi \square 20 mg/100 mL. No requiere tratamiento.
Moderado	25-30%	Anemia moderada. HiperBi severa. Requiere EST y/o Tx con GRD.
Severo	20-25%	<i>Hydrops fetalis</i> . Requiere tratamiento con Tx intrauterinas y/o EST y/o Tx con GRD luego del nacimiento.

Hb: Hemoglobina; Bi: Bilirrubinemia indirecta; EST: Exsanguinotransfusión; Tx: Transfusión; GRD: Glóbulos rojos displasmáticos

Tabla 7.3. Características de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad secundaria a sensibilización con los otros antígenos del sistema Rh.

ANTÍGENO	FRECUENCIA (por 1.000 embarazos)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
E	1,1-1,8	Menos del 20% desarrollan EHRN. La mayoría no requiere EST
c	0,7	Más severa, 20-30% desarrollan EHRN
C	0,1-0,2	Menos severa. Requiere EST menos del 10%
e	<0,1	Solo formas leves de EHRN

EHRN: Enfermedad hemolítica del recién nacido; EST: Exsanguinotransfusión

- Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO): Es una enfermedad menos severa que la causada por inmunización Rh. A diferencia de las otras formas de EHRN, la demostración de

la existencia de incompatibilidad entre la madre y el niño no es sinónimo de EHRN. Mientras que las personas de grupo O tienen siempre, al menos parcialmente, anticuerpos anti-A (B) de tipo IgG, las de grupos A o B poseen anti-B y anti-A predominantemente IgM.

Por tal motivo, la EHRN-ABO se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres O. La evidencia de sensibilización de los eritrocitos (PCD positiva o elución de anti A(B) de los hematíes) no significa que el niño padezca EHRN-ABO. Dado que pueden ocurrir grados variables de hemólisis a todos los niveles de sensibilización, el diagnóstico de EHRN-ABO debe ser realizado por exclusión. Habitualmente se manifiesta con hiperbilirrubinemia precoz (primeras 24 horas de vida), que generalmente es moderada y se resuelve con luminoterapia en la mayoría de los casos. La anemia generalmente es leve. Los hallazgos de laboratorio habitualmente observados son: hemoglobina normal o poco disminuida, reticulocitosis leve, mediana a gran cantidad de esferocitos y muy pocos eritroblastos en el FSP, hiperbilirrubinemia leve a moderada, PCD negativa o positiva (solo en 1/3 de casos) y elución de anticuerpos frecuentemente positiva, aun con PCD negativa. El tratamiento con luminoterapia, transfusiones y/o EST sigue los mismos lineamientos que para otros tipos de EHRN.

- Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de otros grupos: cualquier otro antígeno eritrocitario tiene la potencialidad de provocar EHRN. Los que más frecuentemente la producen son los de los sistemas Kell, Duffy y Kidd. El antígeno K1 tiene la particularidad de que también se expresa en los progenitores eritropoyéticos, por lo que en la EHRN-Kell la anemia es resultado no sólo de la hemólisis sino también de la inhibición de la eritropoyesis. Entre 5% y 15% de los niños nacidos de madres con anti-K1 presentan EHRN, desarrollando la forma severa aproximadamente la mitad de los casos. Los anticuerpos contra los antígenos de los sistemas Duffy y Kidd son una causa poco frecuente de EHRN, habitualmente leve a moderada. El manejo terapéutico en estos casos sigue las mismas pautas que para EHRN-Rh.
- Anemia tardía de la EHRN: en la EHRN, independientemente de cuál sea el sistema antigénico involucrado, una vez superado el periodo crítico de los primeros días de vida suele desarrollarse gradualmente una anemia hiporregenerativa tardía causada por un doble mecanismo: Las transfusiones intrauterinas (TIUs) actúan en el feto aumentando los niveles de hemoglobina circulante, para evitar el desarrollo de hipoxia e hydrops, e inhibiendo la eritropoyesis y, consecuentemente, el grado de hemólisis. Una vez nacido el niño, y como consecuencia de la severa inhibición de la eritropoyesis inducida por las TIUs, entre 2ª y 6ª semanas de vida se desarrolla una anemia caracterizada por reticulocitopenia y niveles inadecuadamente bajos de eritropoyetina (Epo). En estos casos, la reactivación espontánea de la eritropoyesis ocurre recién entre los 2 y 4 meses de edad. Por otra parte, muchos niños con EHRN que no han recibido TIUs llegan a presentar niveles muy bajos de hemoglobina sin que la médula ósea pueda desarrollar una respuesta eritropoyética adecuada. Para evitar transfundir a estos pacientes, se recomienda tratamiento con Epo recombinante a todo niño mayor de 7 días de vida cuando su valor de hematocrito alcanza valores que requieren transfusión y su recuento reticulocitario es inadecuadamente bajo para el grado de anemia. La dosis óptima a administrar en estos casos es de 200-250 unidades/kg/dosis, tres veces por semana, suplementada por vía oral con hierro (como sulfato ferroso) a 6 mg/kg/día y ácido fólico a 1 mg/día.

Anemias hemolíticas por autoanticuerpos: Son debidas a la transferencia pasiva, durante el embarazo, de autoanticuerpos tipo IgG de la madre al feto. Se ven fundamentalmente en madres con anemia hemolítica autoinmune idiopática o secundaria a enfermedad autoinmune (especialmente lupus eritematoso sistémico) o a drogas administradas a la madre durante el embarazo. Los niños habitualmente presentan una anemia hemolítica moderada, que a veces puede ser severa y requerir tratamiento. Generalmente es autolimitada y se va atenuando con el paso de las semanas, debido a la disminución en el título de los anticuerpos recibidos de la madre. El diagnóstico se confirma por la positividad de la PCD en el recién nacido (en ausencia de incompatibilidad de grupo sanguíneo), y también por la positividad de la prueba en la madre. El tratamiento, en los casos que esté indicado, puede realizarse con EST, transfusión de GRD o IGIV a altas dosis; también se ha utilizado la administración prenatal de corticoides a la madre.

De causa no inmune

Infecciones: la anemia es la manifestación hematológica más frecuente. La mayoría de las veces es de tipo hemolítica, presentando recuento reticulocitario elevado, policromatofilia y cantidad variable de eritroblastos en el extendido de sangre periférica, pero sin alteraciones características en la morfología eritrocitaria. Debe sospecharse en los neonatos en que la ictericia se acompañe de hepatomegalia y/o esplenomegalia y/o trombocitopenia, o en aquellos casos en que los pacientes impresionen como agudamente enfermos. La anemia hemolítica, es la manifestación hematológica más frecuente en sífilis, paludismo, toxoplasmosis y VIH. Las infecciones extrauterinas también pueden producir distintos grados de hemólisis.

Anemias hemolíticas microangiopáticas: se caracterizan por la presencia en sangre periférica de numerosos hematíes fragmentados. Poco frecuentes, generalmente son secundarias a coagulación intravascular diseminada y raramente a síndrome urémico hemolítico atípico, purpura trombocitopénica trombótica hereditaria, hemangioma gigante y anomalías de la circulación placentaria.

Picnocitosis infantil: los picnocitos en condiciones normales no conforman más del 2% de los eritrocitos de un recién nacido. La picnocitosis infantil es una anemia hemolítica de intensidad variable, con hiperbilirrubinemia y gran cantidad de picnocitos en el FSP. No es un trastorno hereditario sino una anomalía transitoria de los primeros tres meses de vida. Si bien su etiología y mecanismo etiopatogénico no se conocen, se ha observado que los eritrocitos normales transfundidos a niños con esta enfermedad presentan acortamiento de su sobrevida y experimentan transformación a picnocitos, lo que sugiere que el factor responsable del cuadro es extrínseco al glóbulo rojo. Para su diagnóstico siempre debe tenerse en cuenta que en periodo neonatal los picnocitos también pueden estar presentes en casos de eliptocitosis hereditaria, déficit de G6PD o piruvatocinasa y anemia hemolítica microangiopática. El tratamiento es similar al de otras anemias hemolíticas: luminoterapia y/o EST para la hiperbilirrubinemia, y transfusión de GRD para la anemia severa.

7.5 Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria

Son muy poco frecuentes. Se caracterizan por presentar anemia macrocítica sin causa evidente y reticulocitopenia, con disminución o ausencia de precursores eritropoyéticos en médula ósea. El diagnóstico diferencial debe realizarse básicamente entre dos patologías:

Anemia hipoplásica congénita (Blackfan-Diamond): frecuentemente se asocia a malformaciones congénitas características. En los estudios de laboratorio es característico encontrar niveles elevados de adenosina deaminasa eritrocitaria (ADAe) en 80-85% de los casos. En aproximadamente 50% de los casos se pueden detectar las mutaciones específicas. El tratamiento habitual consiste en corticoides y transfusiones de GDR. El único tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.

Infección intrauterina por Parvovirus B19: no se asocia con malformaciones congénitas y la ADAe es normal. El diagnóstico se confirma por PCR positiva en médula ósea ("patrón oro) o por serología viral de madre y niño. Habitualmente remite en forma espontánea, aunque puede evolucionar a largo plazo. Se trata con transfusión de GRD. La IGIV puede ser útil en casos de evolución prolongada.

7.6 Anemia del prematuro (AP)

Se observa en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso de nacimiento (menos de 1.500 g y/o edad gestacional de 32 semanas o menos). Es causada por múltiples mecanismos, siendo los principales una respuesta inadecuada de la Epo frente a la hipoxia tisular y la excesiva cantidad de sangre extraída para estudios de laboratorio; otros factores también están involucrados, aunque en mucho menor grado (Figura 7.2). La prevención y el tratamiento de la AP implican fundamentalmente limitar la cantidad de sangre extraída para estudios de laboratorio y el uso de criterios transfusionales estrictos. El uso de Epo recombinante está actualmente muy limitado, pudiendo utilizarse en aquellos casos de mayor severidad que impliquen un requerimiento transfusional muy elevado. Los esquemas terapéuticos más recomendables para utilizar se muestran en la tabla 7.4.

Figura 7.2. Mecanismos causantes de la anemia del prematuro. La inhibición de la síntesis de eritropoyetina lleva a disminución de la eritropoyesis y, por lo tanto, a disminución en la concentración de hemoglobina. La combinación de esta producción disminuida de glóbulos rojos con una elevada velocidad de crecimiento corporal da como resultado una dilución de la masa eritrocitaria que contribuye a la anemia. Las extracciones de sangre frecuentes son la otra causa principal que produce anemia del prematuro. El efecto inhibitorio de las transfusiones sobre la síntesis de eritropoyetina agrava aún más la supresión de la eritropoyesis. La destrucción eritrocitaria, ya sea secundaria a envejecimiento o a hemólisis, contribuye al agravamiento de la anemia.

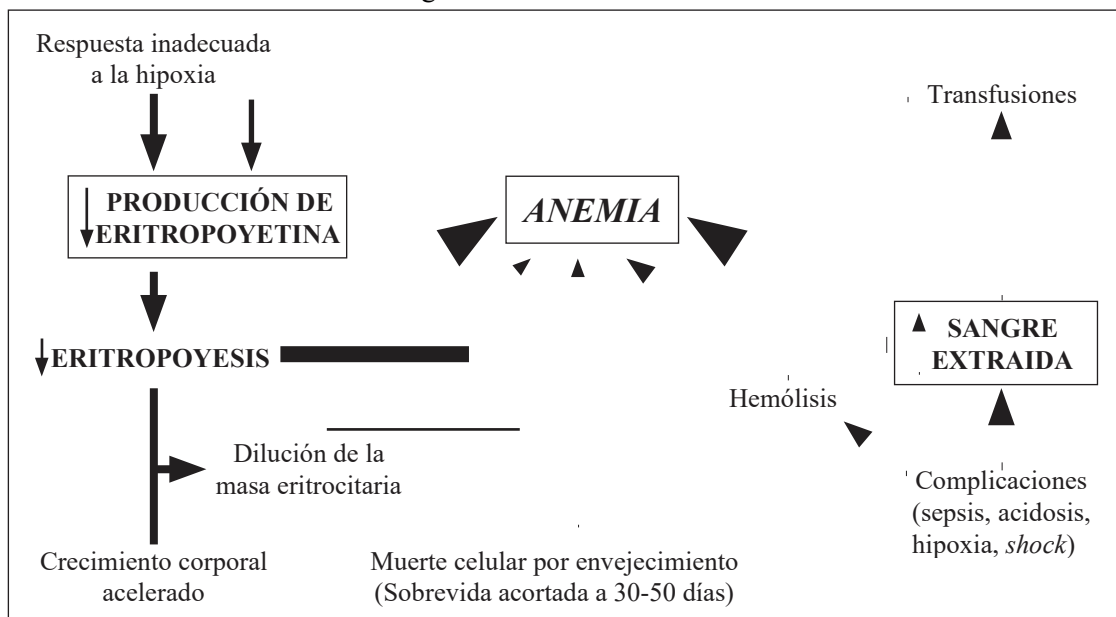


Tabla 7.4. Esquemas de tratamiento con eritropoyetina recombinante.

- Con inicio de tratamiento en las primeras dos semanas de vida:
 - P 250 U/kg/dosis, 5 veces a la semana
 - P 200 U/kg/dosis, 7 veces a la semana
- Con inicio de tratamiento después de las dos semanas de vida:
 - P 250 U/kg/dosis, 3 veces por semana
 - P 100 U/kg/dosis, 5 veces por semana
- Suplementos nutricionales: Deben administrarse durante toda la duración del tratamiento.
 - P Hierro: 6 mg/kg/día, vía oral
 - P Ácido fólico: 0,2 a 2 mg/día, vía oral

Bibliografía

- Oski FA, Naiman JL. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires, Panamericana, 1982, p.15.
- Ohls RK. Evaluation and treatment of anemia in the neonate. En: Christensen RD (ed.): Hematologic Problems of the Neonate. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p.137.
- Koenig JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. En: Christensen RD (ed.): Hematologic Problems of the Neonate. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p.185.
- Donato H. Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6:723.
- de Alarcon PA, Johnson C, Werner EJ. Erythropoiesis, red cells, and the approach to anemia. En: de Alarcon P, Werner E (eds): Neonatal Hematology. Cambridge, Cambridge University Press, 2005, p.40.
- Donato H. Anemia del prematuro. En: Donato H, Rapetti MC (eds). Hematología Neonatal. Buenos Aires, Fundasap, 2007, p.157.
- Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. En: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas Look A, Fisher DE, Lux SE (eds).

- Philadelphia, Saunders Elseviere, 2009,p.21.
- Donato H, Bacciedoni V, García C, Schwartzman G, Vain N. .Tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido con eritropoyetina recombinante. Arch Argent Pediatr. 2009; 107:119.
 - Zuppa AA, Alighieri G, Fracchiolla Ay col. Comparison between two treatment protocols with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in the treatment of late anemia in neonates with Rh-isoimmunization. Pediatr Med Chir. 2012; 34:186.
 - Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9:CD004868.
 - Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 3:CD004865.
 - Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 10:CD004863.
 - Donato H, Martorelli D, Crisp R, Rapetti MC. Anemias en periodo neonatal. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL(eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires, Journal. 2014,p.199.
 - Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. Semin Fetal Neonat Med. 2016; 21:2.
 - Fassano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. Semin Fetal Neonat Med. 2016; 21:28.

Anemias en Pediatría



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

8. Anemias en Pediatría

8.1 Anemia ferropénica en pediatría

8.2 Anemias microcíticas hipocrómicas en pediatría: guía de diagnóstico diferencial

8.1. Anemia ferropénica en pediatría

Introducción

La deficiencia de hierro y la anemia son problemas de salud pública universal por sus consecuencias sobre la salud de los individuos y sobre aspectos sociales y/o económicos, que afectan en distinto grado a todos los países. Ocurre a todas las edades, pero su prevalencia es máxima en niños pequeños y mujeres en edad fértil. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011), más de 2 billones de personas tienen deficiencia de hierro, lo que representa casi el 25% de la población mundial. La anemia está presente en 800 millones de personas, siendo niños 273 millones. Se estima que la sufren aproximadamente el 50% de los niños menores de 5 años y el 25% de los de 6-12 años de la población mundial (Tabla 8.1). La causa más frecuente de anemia en el mundo es la deficiencia de hierro, siendo su incidencia en países en vías de desarrollo 2,5 veces mayor que en países desarrollados. Se presenta especialmente entre los 6 y 24 meses de edad. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), en Argentina presentan anemia 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de mujeres en edad fértil (Figura 8.1). Esta prevalencia varía en las distintas regiones, alcanzando valores considerablemente mayores en las de peores condiciones socioeconómicas; p.ej., en el Noreste la prevalencia de anemia en menores de 2 años llega a casi 46%. Se han comunicado cifras aún más elevadas. Estudios de la década del 90 en niños de 6-24 meses mostraban prevalencias de 60% de deficiencia de hierro y 47% de anemia en el Gran Buenos Aires y de 66% de anemia en Chaco.

Tabla 8.1. Prevalencia de anemia en la población mundial por grupo poblacional.

Grupo poblacional	Prevalencia (%) (media ± DS)	Población afectada (millones) (media ± DS)
Niños - edad preescolar	47,4 ± 0,85	293 ± 5,0
Niños - edad escolar	25,4 ± 2,75	305 ± 33,2
Mujeres embarazadas	41,8 ± 0,95	56 ± 1,2
Mujeres en edad fértil	30,2 ± 0,72	468 ± 11,2
Hombres	12,7 ± 2,15	260 ± 42,5
Ancianos (> 60 años)	23,9 ± 2,75	164 ± 19,0
Total	24,8 ± 0,95	1.620 ± 60

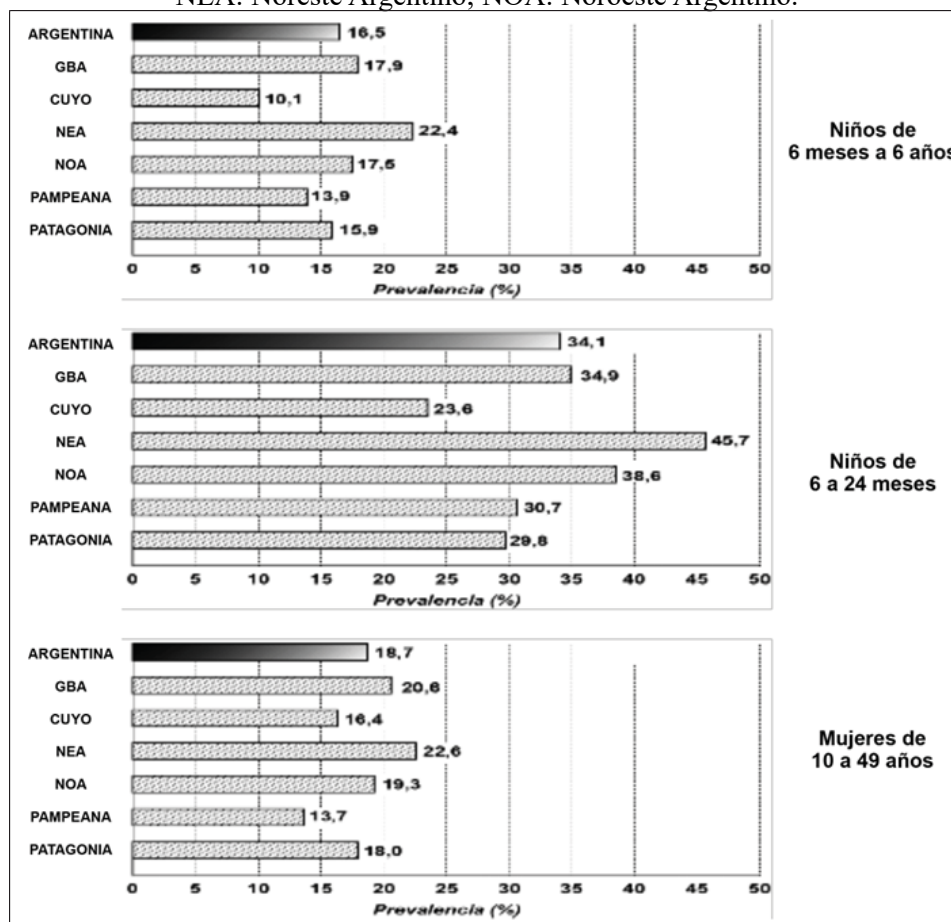
En nuestro país se han tomado medidas de salud pública que han demostrado ser eficaces para disminuir la prevalencia de la deficiencia de hierro y la anemia, como la recomendación de ligadura tardía del cordón umbilical, las leyes 25459/01 y 25630/02 de fortificación de los alimentos con hierro, zinc y vitaminas, y el acceso gratuito a la suplementación con sulfato ferroso de las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años que se atienden en los centros de atención primaria de la salud pública de todo el país a través del programa REMEDIAR. Pero, si bien no se dispone de publicaciones que evalúen técnicamente la aplicación de los programas y su implementación en cada contexto de salud pública, algunas investigaciones parciales y locales demuestran la insuficiente indicación del sulfato ferroso como preventivo en la atención primaria, según la evaluación del stock y de las recetas usadas en el programa REMEDIAR; en el mismo sentido, otros estudios señalan que el 32% de los niños de 6-24 meses no lo recibieron por falta de indicación médica.

El recién nacido normal de término tiene reservas adecuadas de hierro, suficientes para cubrir los requerimientos hasta los 4-6 meses de edad. Éstas provienen fundamentalmente del aporte de hierro materno durante la vida intrauterina y, en menor medida, del originado por la destrucción de los eritrocitos por envejecimiento durante los primeros 3 meses de vida. Como el hierro materno es incorporado por el feto durante el tercer trimestre del embarazo, el niño pretérmino nace con reservas disminuidas de hierro. Si bien actualmente está en discusión la influencia de la deficiencia materna sobre el estado del hierro en el

neonato, la mayor evidencia parece mostrar que los hijos de madres con anemia ferropénica nacen con depósitos disminuidos de hierro. A partir de los 4–6 meses de vida el niño depende en gran medida de la ingesta dietética para mantener un balance adecuado de hierro, por lo cual la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica en el lactante y en la primera infancia generalmente están determinadas por una dieta insuficiente o mal balanceada. La introducción tardía de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad (carnes) y/o la incorporación temprana de leche de vaca antes de los 6 meses de edad y/o las papillas en base a tubérculos o cereales no fortificados, son causas frecuentes e importantes. También es frecuente encontrar en niños mayores exceso de ingesta de leche y/o carbohidratos. Este tipo de alimentación, aunque pobre en hierro y otros nutrientes que intervienen en la absorción y el metabolismo del mismo, es generalmente adecuada en calorías, dando como resultado un niño con deficiencia de hierro o anemia ferropénica pero con peso normal, u ocasionalmente sobrepeso, para su edad.

Las recomendaciones de esta guía están en general basadas en aspectos fisiopatológicos y en opiniones de expertos. No hay otros niveles de evidencia en la bibliografía publicada.

Figura 8.1. Prevalencia de anemia en Argentina a distintas edades. GBA: Gran Buenos Aires; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste Argentino.



Causas

El estado nutricional de hierro de una persona depende del balance determinado por la interacción entre los nutrientes que componen la dieta, la biodisponibilidad, las pérdidas y los requerimientos por crecimiento. La cantidad de hierro que asimila el organismo depende de la cantidad ingerida, la composición de la dieta y la regulación de la absorción por la mucosa intestinal. La biodisponibilidad depende del estado químico en que se encuentra (hemo o no-hemo) y de su interrelación con otros componentes de la dieta, facilitadores (ácido ascórbico, fructosa, ácido cítrico, ácido láctico, facto cárneo) o inhibidores (fosfatos, fitatos, calcio, fibras, oxalatos, tanatos, polifenoles) de la absorción. El hierro hemo es el de mejor disponibilidad, pues es

absorbido sin sufrir modificaciones y sin interrelacionar con otros componentes de la dieta. Por tanto, los alimentos que más hierro aportan son los de origen animal (Figura 8.2). En las leches, su contenido y biodisponibilidad varía enormemente; la leche materna, con el menor contenido de hierro, presenta la máxima absorción, aproximadamente 50%. En la figura 8.3 se muestra la biodisponibilidad del hierro presente en distintos tipos de leche. Los niños alimentados a pecho o con fórmulas tienen cubierto su requerimiento diario mínimo, no así los alimentados a leche de vaca no fortificada con hierro. La absorción de hierro por la mucosa intestinal está regulada por la cantidad de hierro corporal y el ritmo de eritropoyesis. La eritropoyesis depende también de muchos otros factores; p.ej., la vitamina A para la movilización de hierro desde los depósitos o la relación hierro/proteínas para el transporte.

Figura 8.2. Absorción de hierro de distintos alimentos.

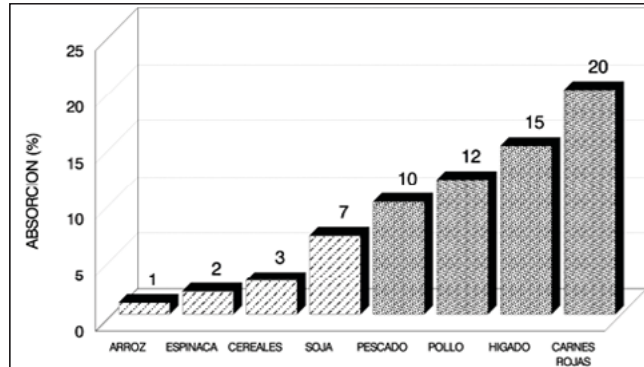
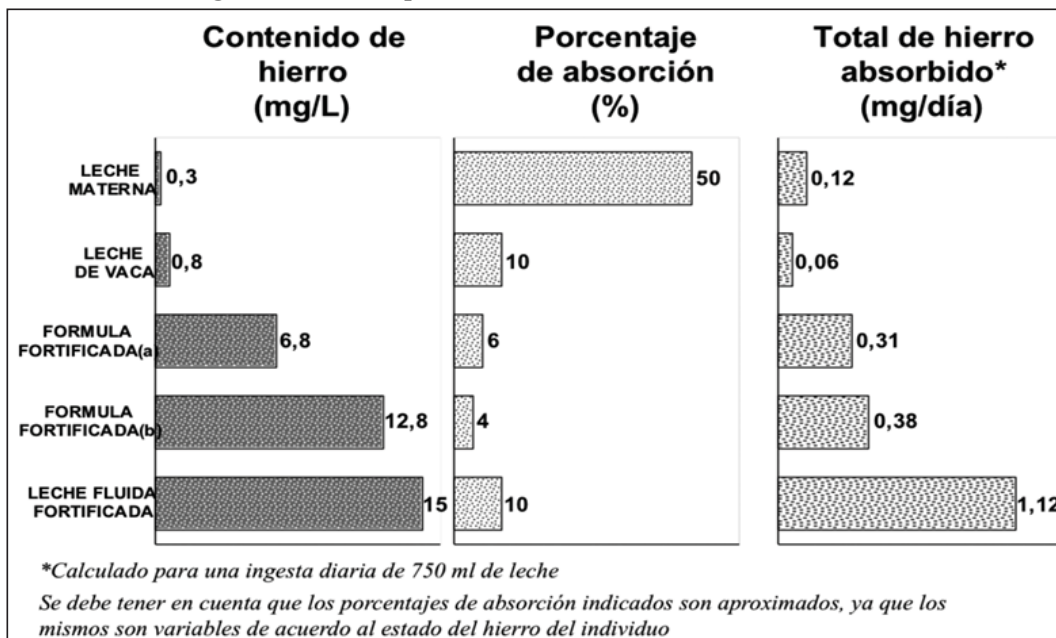


Figura 8.3. Biodisponibilidad del hierro en distintas leches.



En la tabla 8.2 se muestran valores promedio de requerimientos e ingesta a distintas edades.

Tabla 8.2. Variación de la ingesta y los requerimientos de hierro en distintas etapas de la vida.

Edad (años)	Requerimientos de hierro (mg/día)				Ingesta de hierro* (mg/día)
	Pérdida	Crecimiento	Menstruación	Total	
1	0,25	0,80	-	1,05	6
3	0,33	0,30	-	0,63	9
13 (varón)	0,80	0,50	-	1,30	17
13 (mujer)	0,80	0,50	0,60	1,90	15
Adulto (varón)	1,00	-	-	1,00	18
Adulto (mujer)	1,00	-	0,60	1,60	16

*Se absorbe aproximadamente el 10%

Como se observa, hay periodos de la vida en que este balance es negativo, debiendo el organismo recurrir al hierro de depósito para sostener una eritropoyesis adecuada. Durante los mismos, una dieta con insuficiente cantidad o baja biodisponibilidad de hierro agrava el riesgo de desarrollar deficiencia de hierro o anemia ferropénica. Estos periodos críticos son fundamentalmente tres:

- A) Primer año de vida:** los requerimientos por crecimiento son máximos, mientras que la ingesta es relativamente pobre.
- B) Adolescencia:**
- Varones: los requerimientos por crecimiento son elevados y la dieta puede no aportar hierro suficiente.
 - Mujeres: a los elevados requerimientos por crecimiento se agregan las pérdidas menstruales. Como agravante la dieta, por motivos socioculturales, suele ser marcadamente deficiente en hierro.
- C) Embarazo:** los requerimientos son elevados, desde 1 mg/día al comienzo a 7 mg/día en el tercer trimestre.

En la tabla 8.3 se muestran los requerimientos diarios mínimos actualmente recomendados.

En la tabla 8.4 se enumeran las causas de deficiencia de hierro.

Tabla 8.3. Ingestas dietéticas de referencia.

Grupo etario	Ingesta recomendada (mg/día)	Ingesta máxima tolerable (mg/día)
Lactantes		
0-6 meses	0,27	40
7-12 meses	11	40
Niños		
1-3 años	7	40
4-8 años	10	40
9-13 años	8	40
Adolescentes		
Varones	11	45
Mujeres	15	45
Embarazadas	27	45
Lactancia	10	45

Tabla 8.4. Causas de anemia ferropénica**A) Absorción insuficiente**

- Ingesta dietética insuficiente o inadecuada
- Por causas socioeconómicas
- Por causas personales (bulimia/anorexia, etc.)
- Síndrome de malabsorción
- Enfermedad celíaca
- Resección intestinal
- Otras patologías de tubo digestivo

B) Pérdidas aumentadas

- Evidentes
- Parasitosis intestinales (uncinariasis)
- Pérdidas menstruales excesivas
- Epistaxis reiteradas
- Hemorragias digestivas
- Pérdidas de sangre por otros órganos
- Hemorragias perinatales (placenta previa, desprendimiento normoplacentario, etc.)
- Ocultas
- Parasitosis intestinales (uncinariasis)
- Patologías de tubo digestivo (reflujo, gastritis, úlcera, pólipos, divertículos, etc.) o de riñón.

C) Depósitos disminuidos

- Prematuros
- Gemelares
- Hemorragia intrauterina (transfusión feto-materna o gemelo-gemelar)

D) Aumento de requerimientos

- Crecimiento acelerado
- Lactantes
- Adolescentes
- Embarazo

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de hierro es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos y tejidos, lo que hace que sus manifestaciones clínicas puedan ser muy variadas. La anemia es la forma más frecuente de presentación de la enfermedad y la de mayor facilidad para el diagnóstico, manifestándose con una serie de signos inespecíficos y síntomas generales (Tabla 8.5). La presencia o ausencia de manifestaciones clínicas está muchas veces relacionada con el tiempo de duración de la enfermedad, observándose que cuando la patología es de larga data la mayoría de las mismas no está presente o lo está en forma muy atenuada.

Tabla 8.5. Sintomatología de la anemia

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Síntomas generales <ul style="list-style-type: none"> • Palidez de piel y mucosas • Decaimiento • Anorexia ▶ Manifestaciones circulatorias <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Hipotensión arterial ▶ Manifestaciones neuromusculares <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Sensación de mareo y vértigo • Visión nublada • Disminución de la capacidad de concentración • Cansancio precoz • Dolor muscular ▶ Manifestaciones respiratorias <ul style="list-style-type: none"> • Disnea ▶ Otras manifestaciones <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al frío • Náuseas
--

Las manifestaciones no hematológicas pueden ser causadas por la anemia o simplemente por la deficiencia de hierro de por sí, sin necesidad de que se produzca anemia. Estas manifestaciones tienen la característica de que algunas pueden ser transitorias y reversibles, mientras que otras son permanentes e irreversibles a pesar del tratamiento si se producen en etapas precoces de la vida. Si bien actualmente se acepta que muchas de ellas son indudablemente causadas por la deficiencia de hierro, pues hay evidencia científica concluyente que así lo confirma, otras siguen aún siendo motivo de controversia y análisis, ya que no existe todavía evidencia confirmatoria del rol de la deficiencia de hierro en su patogénesis (Tabla 8.6).

Tabla 8.6. Manifestaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro.

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal está confirmada <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos psicomotores y cognitivos • Trastornos de tolerancia al esfuerzo y de rendimiento laboral • Trastornos gastrointestinales • Alteración de tejidos epiteliales • Trastornos óseos • Hábito de pica • Predisposición a intoxicación plúmbica ▶ Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal está controvertida <ul style="list-style-type: none"> • Retardo del crecimiento corporal • Trastornos de la inmunidad y la resistencia a infecciones • Espasmo del sollozo • Predisposición a accidente cardiovascular isquémico

Diagnóstico

Debe basarse en:

1) **interrogatorio.** Prestar especial atención a:

- Tipo de dieta: duración de la lactancia materna y/o de otras leches o fórmulas, ingesta de carne y alimentos ricos en hierro y otros nutrientes (vitaminas C, A y B12, ácido fólico, zinc), volumen de ingesta diaria de leche, exceso de carbohidratos, etc.
- Antecedentes de prematuridad, embarazos múltiples y déficit de hierro en la madre.

- Antecedentes de patología perinatal.
 - Pérdidas de sangre: color de heces, epistaxis, disnea, hematuria, hemoptisis, etc.
 - Trastornos gastrointestinales: diarrea, esteatorrea, etc.
 - Procedencia geográfica: zonas de parasitosis (uncinariasis) endémicas
 - Hábito de pica
 - Suplementación con hierro: cantidad, tiempo, compuesto administrado (sulfato ferroso u otros)
 - Trastornos cognitivos: bajo rendimiento escolar, déficit de atención, etc.
- 2) **Examen físico.** La palidez cutáneo-mucosa es el signo principal, pudiéndose también observar retardo del desarrollo pondero-estatural, esplenomegalia leve, telangiectasias, alteración de tejidos epiteliales (uñas, lengua, cabello) y alteraciones óseas.
- 3) **Estudios de laboratorio.**
- **Hemograma:**
 - Hemoglobina y hematocrito: disminuidos
 - Recuento de reticulocitos: normal. Si está aumentado, investigar pérdidas por hemorragia o posibilidad de otro diagnóstico
 - Recuento de plaquetas: normal o elevado
 - Recuento leucocitario: normal
 - Índices hematimétricos:
 - Volumen corpuscular medio (VCM): disminuido. Los valores normales durante la infancia son variables y distintos a los del adulto, por lo que para definir microcitosis deben tomarse como referencia los valores mostrados en la tabla 8.7.
 - Hemoglobina corpuscular media (HCM): disminuida
 - Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE o RDW): elevada
 - Morfología eritrocitaria: hipocromía, microcitosis, ovalocitosis, policromatofilia, punteado basófilo (eventualmente)
 - **Pruebas que evalúan el estado del hierro:**
 - Hierro del compartimiento funcional:
 - Ferremia: disminuida
 - Capacidad total de saturación de hierro: aumentada
 - Porcentaje de saturación de la transferrina: disminuido
 - Protoporfirina libre eritrocitaria: aumentada
 - Receptores solubles de transferrina: aumentados
 - Hierro del compartimiento de depósito:
 - Ferritina sérica: disminuida
 - Hemosiderina en médula ósea: disminuida/ausente

En la tabla 8.8 se muestran los valores de corte recomendados para las determinaciones más habituales. Con un solo valor alterado es suficiente para el diagnóstico de ferropenia, pero hay factores que pueden modificar los resultados (Tabla 8.9); por lo tanto, no siempre los resultados reflejan la deficiencia de hierro y en ocasiones el tratamiento debe instaurarse en forma empírica.

4) **Prueba terapéutica:** consiste en administrar sulfato ferroso a dosis terapéuticas (3-6 mg/kg/día) y evaluar la respuesta eritropoyética. La positividad de la prueba puede evaluarse detectando un pico reticulocitario (recuento $\geq 2\%$) a los 5–10 días u observando un aumento de hemoglobina ≥ 1 g/dL a los 30 días.

Tabla 8.7. Valores normales de volumen corpuscular medio (VCM) durante la infancia y adolescencia.

Edad	VCM (fL)
Nacimiento	108 (98)
1 mes	104 (85)
2 meses	96 (77)
3 a 6 meses	91 (74)
6 a 23 meses	77 (70)
2 a 4 años	79 (73)
5 a 7 años	81 (75)
8 a 11 años	83 (76)
12 a 14 años	
Mujer	85 (78)
Varón	84 (77)
15 a 17 años	
Mujer	87 (79)
Varón	86 (78)
Adulto	
Mujer	90 (80)
Varón	90 (80)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior normal (media - 2 DS)

Tabla 8.8. Pruebas confirmatorias para deficiencia de hierro. Valores de corte recomendados.

Edad	Ferremia* (ug/dL)	Saturación de transferrina* (%)	Ferritina sérica (ng/mL)
6 meses a 2 años	---	---	<10
2 a 4 años	<60	<12	<10
5 a 10 años	<60	<14	<10
11 a 14 años	<60	<16	<10
>15 años	<60	<16	<12

**No se recomiendan estas determinaciones antes de los 2 años de vida debido al amplio rango de distribución de los valores normales a esa edad*

Tabla 8.9. Condiciones que pueden influenciar el resultado de las pruebas confirmatorias para deficiencia de hierro.

Prueba	Elevación	Disminución
Ferremia	Toma de muestra en horas de la tarde Ingesta reciente de alimentos con hierro Ingesta reciente de suplemento de hierro	Infección/Inflamación
Saturación de transferrina	Anticonceptivos	Infección/Inflamación
Ferritina	Infección/Inflamación Hepatopatía	Hipotiroidismo Hipovitaminosis C
Protoporfirina libre eritrocitaria	Intoxicación plúmbica Anemia hemolítica Infección/Inflamación Protoporfirina eritropoyética	

OBSERVACION: las enunciadas son las pruebas disponibles en un laboratorio medianamente equipado. Sin embargo, generalmente no es necesario recurrir a las que evalúan el estado del hierro, ya que con el extendido de sangre periférica y los índices hematimétricos se llega a una fuerte presunción diagnóstica de ferropenia, pudiéndose intentar una prueba terapéutica. Si se considera conveniente confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, las más recomendables son porcentaje de saturación, ferritina sérica y

protoporfirina libre eritrocitaria. No se recomienda realizar medulograma con la única finalidad de evaluar las reservas de hierro.

Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica ver Guía de diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas. En nuestro país, las causas más frecuentes de este tipo de anemias son ferropenia, talasemia menor y anemia de la inflamación. Se debe tener en cuenta que algunas de estas patologías pueden coexistir (p.ej., ferropenia y talasemia menor).

Detección

Debido a la alta prevalencia de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses de edad en nuestro país, se debe pesquisar la misma mediante la realización sistemática de hemograma y ferritina en el lactante. El estudio se realizará entre los 9 y 12 meses de edad en los recién nacidos de término y entre los 6 y 9 meses de edad en los prematuros. También se recomienda realizar la pesquisa (hemograma, ferremia, TIBC, porcentaje de saturación y ferritina) en adolescentes mujeres a partir de la menarca.

Tratamiento

El tratamiento debe apuntar a corregir la anemia, almacenar hierro en depósitos y corregir la causa primaria. En algunos casos puede ser necesaria una transfusión de glóbulos rojos sedimentados.

A) Corrección de la causa primaria

Administración de la dieta adecuada, tratamiento de las parasitosis, control del reflujo gastroesofágico, manejo del síndrome de malabsorción, control de pérdidas ocultas, etc.

B) Tratamiento con hierro

Puede administrarse indistintamente por vía oral o parenteral, ya que la eficacia y el ritmo de ascenso de la hemoglobina son similares.

- **Vía oral:** es de elección. La dosis (calculada en mg de hierro elemental) es 3-6 mg/kg/día, fraccionada en 1-3 tomas diarias. El preparado de elección es el sulfato ferroso, que debe administrarse alejado de las comidas -media hora antes o dos horas después- ya que muchos alimentos disminuyen la absorción de hierro hasta en un 40-50%. Cuando la intolerancia al sulfato impide realizar el tratamiento, debe intentarse con otros preparados; de ellos, el que mejor tolerancia presenta es el hierro polimaltosa. El tiempo de administración es variable: una vez alcanzados valores normales de hemoglobina y hematocrito debe continuarse, a igual dosis, durante un tiempo igual al que fue necesario para alcanzar la normalización. Esta prolongación del tratamiento sirve para reponer depósitos de hierro. Las complicaciones habituales son intolerancia digestiva (náuseas, constipación, diarrea, vómitos, dolor abdominal) y coloración ne-gruzca de dientes (reversible con la suspensión del tratamiento).
- **Vía parenteral:** se utiliza en casos de intolerancia digestiva severa al hierro oral, patología digestiva que contraindique la vía oral, o presunción firme de tratamiento oral insuficiente o inadecuado. La indicación de hierro parenteral deberá ser dada por el médico hematólogo. La dosis total a administrar, para corregir la anemia y reponer los depósitos, se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$(Hb\ teórica\ [g/dL] - Hb\ real\ [g/dL]) / 100 \times\ volemia\ (ml) \times\ 3,4 \times\ 1,5 =\ mg\ de\ hierro$$

3,4: factor de conversión de g de hemoglobina a mg de hierro
1,5: hierro de depósitos

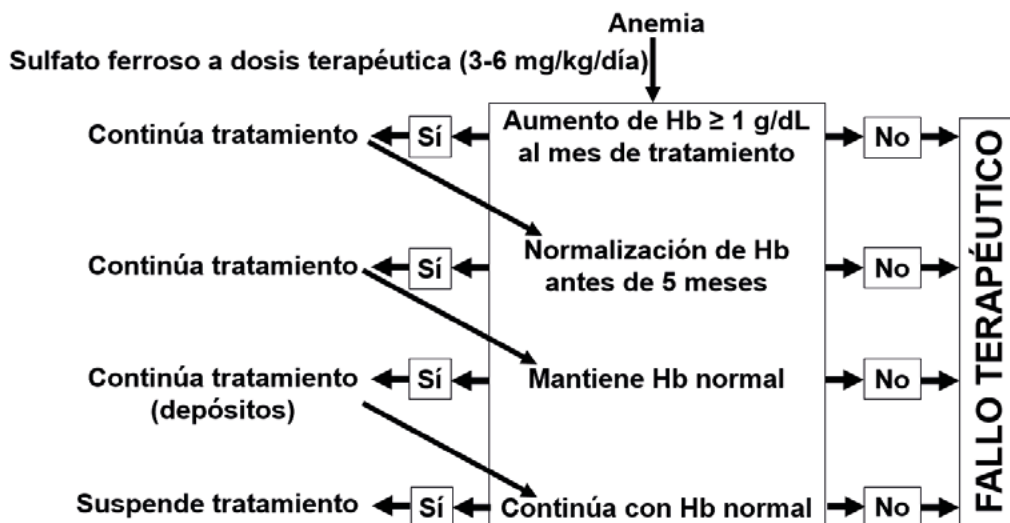
En caso de utilizar la vía intramuscular, la cantidad total de mg de hierro resultante debe fraccionarse en dosis que no excedan de 1,5 mg/kg/día, a administrarse cada 2-3 días. El preparado recomendado para administración intramuscular es el hierro dextrano.

Para administración endovenosa el paciente debe estar internado. Se recomienda utilizar hierro sacarato. La cantidad total de mg de hierro a recibir debe fraccionarse en dosis que no excedan de 2-3 mg/kg, a administrarse cada 2 días. Se debe diluir en solución fisiológica (100 mg en un máximo de 100 mL de solución fisiológica) y administrar por infusión endovenosa lenta en 15-30 minutos (1 mL/minuto). Detener la infusión ante parestesias o dolor torácico. Administrar previamente dosis de prueba en pacientes que lo reciben por primera vez (administrar 1 mL y esperar 15 minutos por la ocurrencia de reacciones adversas).

Las complicaciones que pueden observarse con el hierro parenteral son: dolor en el sitio de inyección, linfadenitis regional, hipotensión arterial, shock anafiláctico, cefalea, malestar general, urticaria, fiebre, mialgias, artralgias.

- **Control del tratamiento y alta hematológica:** Las pautas son similares, independientemente de la vía por la que se administró el tratamiento:
 - Los pacientes con hemoglobina <8 g/dL al diagnóstico se controlarán cada 7 días hasta alcanzar dicho valor, y luego cada 30 días hasta alcanzar valores normales para la edad.
 - Los pacientes con hemoglobina ≥ 8 g/dL al diagnóstico se controlarán cada 30 días hasta alcanzar valores normales para la edad.
 - Si se utilizó la vía oral, se suspenderá la administración del hierro luego de haber completado un periodo de tratamiento igual al que se empleó para normalizar la hemoglobina.
 - Se debe considerar la necesidad de dejar al paciente con dosis profilácticas si se considera necesario de acuerdo a su edad, tipo de dieta o patología de base.
 - Se recomienda realizar un hemograma de control a los 3 meses de suspendido el tratamiento, para detectar posibles recaídas.
 - En pacientes que siguen dietas vegetarianas es conveniente realizar un monitoreo periódico estricto que incluya hemograma y estudio del hierro, debido a la falta de ingesta de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad. También es conveniente en estos casos estimular el consumo de alimentos fortificados con hierro.
- **Causas de fallo terapéutico:** La falta de respuesta al tratamiento se puede evidenciar en distintas etapas del tratamiento con hierro (Figura 4).

Figura 8.4. Distintas etapas en las que se puede manifestar falta de respuesta o respuesta inadecuada al tratamiento con hierro.



Las causas más frecuentes son:

- Incumplimiento del tratamiento: se debe verificar que el niño haya recibido el preparado recetado, a la dosis correcta, fraccionada según lo indicado, alejado de los alimentos y durante el tiempo indicado.
- Prescripción inadecuada: se debe verificar que los principales aspectos de la prescripción hayan sido correctamente indicados: utilizar de elección sulfato ferroso, a dosis de 3-6 mg/kg/día, fraccionada en 1-2 tomas diarias, administrado alejado de las comidas (1/2 hora antes o 2 hs después) y durante el tiempo necesario.
- Falta de resolución de la causa: en la mayoría de los casos la causa de la deficiencia de hierro es evidente ya desde el interrogatorio del paciente (parasitosis, hipermenorrea, epistaxis a repetición, prematuridad,

gemelaridad, etc.) y el fracaso del tratamiento se debe simplemente al hecho de no haber actuado adecuadamente sobre la misma. En los otros casos, o sea pacientes con fallo terapéutico que tenían deficiencia de hierro confirmada al diagnóstico inicial, pero sin causa evidente para la misma, se debe tratar de detectar la existencia de alguna etiología oculta solicitando como mínimo:

- sangre oculta en materia fecal
- examen parasitológico de materia fecal
- orina completa
- anticuerpos para celiaquía

La asociación entre anemia ferropénica y enfermedad celíaca es muy estrecha. En el mayor estudio pediátrico publicado hasta la fecha, sobre 434 niños con enfermedad celíaca, se observó que 365 de ellos (84%) presentaban deficiencia de hierro; mas aún, en 169 (39%) la anemia ferropénica había sido la forma de presentación de la enfermedad.

- Error diagnóstico: si bien la ferropenia es la principal causa de anemia microcítica en la infancia, frente al fracaso terapéutico se deben plantear otras alternativas diagnósticas posibles (ver Guía de diagnóstico diferencial de anemias microcíticas).
- Coexistencia con otra patología hematológica: la anemia ferropénica puede no responder, o hacerlo sólo parcialmente, al tratamiento con hierro debido a su coexistencia con otras patologías hematológicas, siendo las más frecuentes en pediatría las asociaciones con talasemia menor o con deficiencia de folatos.
- Enfermedad coexistente: la anemia de la inflamación suele acompañar a enfermedades crónicas (colagenopatías, tumores, infecciones, etc.), pudiendo ser el síntoma único y/o inicial de estas patologías. Es una anemia hipocrómica microcítica indistinguible de la ferropénica por estudios habituales. La determinación de ferremia, capacidad total de transporte y porcentaje de saturación puede servir para diferenciar entre ambas (Figura 8.5).

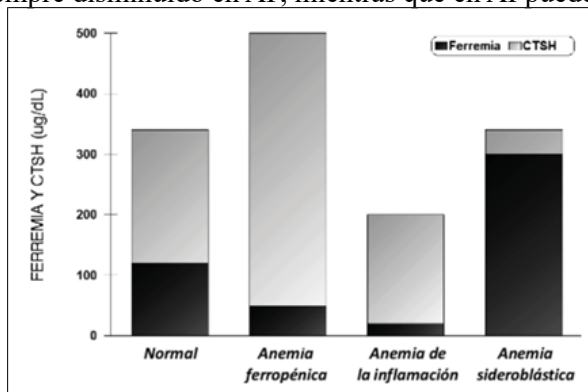
C) Transfusión de sangre

La indicación de transfusión en pacientes con anemia ferropénica es una decisión clínica que debe adoptarse dentro del siguiente contexto:

- Con hemoglobina >7 g/dL: no transfundir excepto para corregir hipoxemia en pacientes con insuficiencia respiratoria.
- Con hemoglobina <7 g/dL: transfundir:
 - Para corregir descompensación hemodinámica.
 - Si coexiste con insuficiencia respiratoria.
 - Si hay factores agravantes (desnutrición, infección, diarrea crónica).
 - Si la hemoglobina es inferior a 5 g/dL.

Figura 8.5. Ferremia y capacidad total de saturación de hierro en distintas patologías. En condiciones normales la ferremia representa aproximadamente el 33% de la capacidad total de saturación de hierro (CTSH). Tanto en anemia ferropénica (AF) como en anemia de la inflamación (AI) la ferremia esta disminuida, pero la CTSH suele estar aumentada en AF y disminuida en AI. Como consecuencia, el porcentaje

de saturación va a estar siempre disminuido en AF, mientras que en AI puede estar normal o disminuido.



Profilaxis

Las conductas preventivas que pueden aplicarse están en relación a las condiciones biológicas, ambientales y socioeconómicas de la madre y el niño. Comprenden varios aspectos:

A) Conductas perinatales

- Sostén de la adecuación del hierro corporal en la embarazada
- Incremento del hierro de depósito al nacimiento. Se recomienda la ligadura tardía del cordón umbilical (1-3 minutos luego del nacimiento), con lo cual se logra aumentar los depósitos de hierro corporal en aproximadamente 30% y disminuir la incidencia de anemia ferropénica. Se debe tener en cuenta que los riesgos de hiperbilirrubinemia y de síndrome de policitemia/hiperviscosidad en el neonato, así como el de hemorragia postparto severa en la madre, no han sido aún suficientemente evaluados.

B) Conductas alimentarias

- Promover la lactancia materna exclusiva para los primeros 6 meses de vida.
- Favorecer la alimentación complementaria oportuna y adecuada con la introducción a los 6 meses de papillas junto con alimentos de consistencia similar ricos en hierro de alta biodisponibilidad. Se debe enfatizar la importancia de la lactancia materna y, una vez comenzada la alimentación con sólidos, la introducción precoz de alimentos ricos en hierro (30 g/día, equivalente a aproximadamente 2 cucharas soperas), siguiendo los lineamientos sobre biodisponibilidad que se muestran en la figura 3.
- Fortificación de alimentos. Numerosos alimentos y algunas leches de vaca están suplementados con hierro de aceptable biodisponibilidad. Se debe tratar de evitar el uso de leche de vaca en menores de 12 meses. Si bien la fortificación de alimentos es considerada una herramienta eficaz para la prevención de la ferropenia, los estudios a gran escala no han podido establecer claramente su utilidad; sin embargo, en algunas investigaciones con programas focalizados y controlados se ha mostrado efectiva para disminuir la anemia en la población infantil. Se debe tener en cuenta que la ingesta indiscriminada de alimentos fortificados en niños no carenciados de hierro conlleva el riesgo potencial de desencadenar enfermedad por sobrecarga de hierro.

C) Conducta farmacológica

- Se debe administrar suplementación con hierro medicinal a los siguientes grupos de riesgo:
 - Prematuros
 - Gemelares
 - Niños con bajo peso de nacimiento
 - Niños que hayan sufrido hemorragias en periodo perinatal
 - Niños de término alimentados a leche de vaca sin fortificación
 - Niños de término alimentados a pecho que reciben alimentación complementaria inadecuada con bajo contenido en hierro
 - Niños con patologías que impliquen malabsorción o pérdida crónica de hierro
 - Adolescentes con pérdidas menstruales excesivas
 - Adolescentes embarazadas
- Las dosis a administrar se muestran en la tabla 8.10.

- El preparado de elección que se aconseja utilizar es el sulfato ferroso.
- No deben recibir suplementos de hierro los niños de término, eutróficos, alimentados con fórmulas en forma regular (100 g de polvo/día, equivalente a 600 mL/día).
- Desparasitación: la OMS recomienda desparasitación masiva en zonas de alta prevalencia de uncinariasis, como el noreste argentino; según norma del Ministerio de Salud de la Nación (2005), se debe administrar 2 dosis de mebendazol por año a niños de 2-14 años.

Tabla 8.10. Dosis profilácticas de hierro a administrar en los distintos grupos de riesgo.

Grupo	Dosis	Inicio	Duración
RN de término	1 mg/kg/día	2 meses	Hasta los 12 meses
RN pretérmino (1.500-2.000 g)	2 mg/kg/día	1 mes	Hasta los 18 meses
RN pretérmino (750-1.500 g)	3-4 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 18 meses
RN pretérmino (<750 g)	5-6 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 18 meses
RN bajo peso de nacimiento	1-2 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 12-18 meses
Mujeres adolescentes	60-80 mg/día	Durante 3 meses consecutivos por año	
Adolescentes embarazadas	60 mg/día	Al comienzo del 2do trimestre	Hasta el final del embarazo

RN: Recién nacido

Bibliografía

- Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr.* 1977;91:36.
- Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr.* 1978;92:412.
- Dallman PR, Sijmes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr.* 1979;94:26.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: *Hematology of Infancy and Childhood*. Nathan DG, Oski FA (eds). Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, p.413.
- Beard JL, Piñero DJ. Metabolismo del hierro. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Buenos Aires, CESNI, 1997, p.13.
- Lynch SR. Absorción de hierro: Interacción con otros nutrientes. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Buenos Aires, CESNI, 1997, p. 49.
- Comité de Nutrición. *Guía de Alimentación para Niños Sanos de 0 a 2 Años*. Sociedad Argentina de Pediatría, 2001.
- Donato H, Buys MC. Eritropoyesis normal. En: Donato H, Rapetti C, eds. *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires; Fundasap; 2005.p.11.
- ENNyS. *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*. Documento de resultados. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Buenos Aires, 2006.
- de Benoist B, McLean E, Egli I, Coswell M. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
- McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004074.
- Comité Nacional de Hematología. *Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento*. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107:353.
- *Dietary Reference Intakes: Elements*. NAS. IOM. Food and Nutrition Board. 2011.

- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.35.
- Guideline: Daily Iron Supplementation in Adult Women and Adolescent Girls. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children. Geneva: World Health Organization; 2016.

8.2 Anemias microcíticas hipocrómicas en pediatría: guía de diagnóstico diferencial

Introducción

Las anemias microcíticas son las de observación más frecuente en niños. Son debidas fundamentalmente a trastornos del hierro o a trastornos de la hemoglobina (Tabla 8.11). La causa más frecuente en nuestro país es la deficiencia de hierro, que es desarrollada por separado (ver Anemia ferropénica)

Tabla 8.11. Anemias microcíticas.

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Trastornos del hierro <ul style="list-style-type: none"> • Adquiridos <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia: anemia ferropénica - Mala utilización: anemia de la inflamación • Hereditarios <ul style="list-style-type: none"> - IRIDA(a) - Anemias sideroblásticas - Hipotransferrinemia - Trastornos del DMT1(b) - Aceruloplasminemia ▶ Trastornos de la hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones cuantitativas: síndromes talasémicos • Alteraciones cualitativas: hemoglobinopatías estructurales • Alteraciones cualicuantitativas: hemoglobinopatías talasémicas

(a) Siglas en inglés de “Iron Refractory Iron Deficiency Anemia” (Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro); (b) Transportador de metales divalentes 1

Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

El descubrimiento de distintas mutaciones en genes involucrados en el metabolismo del hierro ha llevado en los últimos años a un mejor conocimiento de algunas enfermedades previamente conocidas, así como a la descripción de nuevas entidades clínicas. Estas patologías involucran fundamentalmente al sistema de la hepcidina y a las proteínas regulatorias del hierro. Algunas de ellas se manifiestan como anemia de severidad variable, mientras que otras llevan a síndrome de sobrecarga de hierro. En la tabla 8.12 se muestran las patologías más conocidas actualmente. En esta Guía nos referiremos sólo a aquéllas que se manifiestan con anemia microcítica.

Tabla 8.12. Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

Mecanismo involucrado	Enfermedad	Manifestación principal
Sistema de la hepcidina	Hemocromatosis IRIDA	Sobrecarga Anemia
Transporte, utilización y reciclamiento	Hipotransferrinemia Mutaciones del DMT1 Anemia sideroblástica Aceruloplasminemia	Anemia/Sobrecarga Anemia/Sobrecarga Anemia Anemia/Sobrecarga
Ferritina	Síndromes de hiperferritinemia	Sobrecarga

IRIDA: Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro; DMT1: Transportador de metales divalentes 1

IRIDA (siglas en inglés de “*Iron Refractory Iron Deficiency Anemia*”) es el nombre con el cual habitualmente se conoce a esta entidad clínica descrita en 1981. Es causada por una sobreexpresión de hepcidina, un péptido que regula el transporte de hierro. La ferroportina es la responsable en el enterocito del transporte intracelular del hierro desde el citoplasma a la circulación, así como su transporte hacia la circulación en los macrófagos. Para cumplir esa función, debe poder movilizarse desde el interior al exterior de la célula (“externalización”). La hepcidina, actuando sobre la ferroportina, regula tanto la absorción de hierro desde la mucosa intestinal como su liberación desde los depósitos a la médula ósea para ser utilizado en la eritropoyesis. Al haber sobreexpresión de hepcidina, la ferroportina no es externalizada y queda retenida dentro de la célula, dificultando el pasaje del hierro a la circulación. Se sabe actualmente que esta patología es debida a mutaciones del gen *TMPRSS6* (serino proteasa transmembrana 6), que codifica a la matriptasa-2, una enzima de función desconocida que se expresa en hígado.

Los hallazgos más característicos de esta enfermedad son los siguientes:

- Anemia hipocrómica microcítica (generalmente hemoglobina < 9 g/dL)
- Volumen corpuscular medio (VCM) muy bajo (generalmente < 65 fL)
- Porcentaje de saturación muy bajo (generalmente <12%)
- Ferritina sérica normal o elevada
- Absorción intestinal de hierro alterada (evidenciada por la falta de mejoría hematológica luego del tratamiento con hierro oral)
- Utilización anormal del hierro (evidenciada por una respuesta terapéutica incompleta al hierro parenteral)
- Patrón de transmisión genética recesivo
- Niveles de hepcidina normales o elevados

La anemia no está presente desde el nacimiento sino que se va desarrollando rápidamente en los primeros meses de vida. El crecimiento y el desarrollo del niño son normales. La anemia es resistente al tratamiento con hierro por vía oral, y responde sólo parcialmente a la administración endovenosa, ya que el hierro contenido en los preparados inyectables es secuestrado por los macrófagos y va siendo liberado lentamente debido al bloqueo de la hepcidina. Para confirmar el diagnóstico previamente deben haber sido investigadas exhaustivamente y descartadas todas las otras causas más frecuentes de anemias microcíticas, ya sea por deficiencia de hierro, por enfermedades hereditarias (talasemias y hemoglobinopatías) o por mala utilización del hierro (anemia de la inflamación). El diagnóstico de certeza requiere la confirmación de la mutación en el gen *TMPRSS6*.

Hipotransferrinemia

Es un trastorno muy poco frecuente, de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por niveles muy bajos o no detectables de transferrina, que lleva a manifestaciones tanto de deficiencia como de sobrecarga de hierro. Los pacientes habitualmente presentan anemia microcítica hipocrómica desde el nacimiento, junto con niveles extremadamente bajos de transferrina, porcentaje de saturación del 100%, ferritina sérica elevada, hepcidina disminuida y absorción de hierro aumentada. Debido a la ausencia de transferrina, el hierro es transportado a las células parenquimatosas por proteínas transportadoras alternativas.

Mutaciones del transportador de metales divalentes 1 (DMT1)

Es una patología muy poco frecuente, que se manifiesta como anemia hipocrómica microcítica desde el nacimiento, pudiendo requerir transfusiones desde los primeros años de vida. La anemia no responde al tratamiento con hierro oral ni parenteral. Los pacientes tienen niveles elevados de porcentaje de saturación y de ferritina. La sobrecarga de hierro se va desarrollando lentamente debido a la deficiencia de hepcidina.

Anemia sideroblástica congénita

Es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por la presencia en médula ósea de sideroblastos en anillo, originados por la acumulación de hierro en las mitocondrias perinucleares de los eritroblastos. En dos variantes de la enfermedad está afectada la síntesis del hemo: la de transmisión ligada al X, debida a mutaciones en la enzima ácido delta-aminolevulínico-sintetasa2 (*ALAS2*), y la forma autosómica recesiva secundaria a mutaciones en el *SLC25A38*, un potencial importador mitocondrial de glicina, que es esencial para la síntesis del ácido delta aminolevulínico (ALA). La anemia sideroblástica ligada al X es el prototipo de las anemias sideroblásticas congénitas. Sus principales hallazgos son:

- a) anemia microcítica hipocrómica con amplitud de distribución eritrocitaria (ADEoRDW) elevado, dimorfismo eritrocitario y presencia ocasional de cuerpos de Pappenheimer en sangre periférica;

- b) abundantes sideroblastos en anillo en médula ósea;
- c) respuesta clínica variable al tratamiento con piridoxina. También se pueden presentar manifestaciones de sobrecarga de hierro debidas a la eritropoyesis inefectiva crónica y severa que presentan. La enfermedad suele manifestarse desde los primeros meses de vida, aunque puede también comenzar en la niñez tardía o incluso en los adultos.

Aceruloplasminemia

Es una rara enfermedad secundaria a mutaciones en la ceruloplasmina, una proteína esencial para la exportación de hierro desde los macrófagos, los hepatocitos y las neuronas. Los pacientes presentan anemia leve, bajo porcentaje de saturación, niveles bajos de cobre en suero, ferritina sérica elevada y ausencia de ceruloplasmina detectable en suero. Las concentraciones de hierro en hígado, páncreas y ganglios de la base están francamente elevadas. La triada clásica diagnóstica de esta patología se pone en evidencia recién en la mediana edad, e incluye degeneración retiniana, diabetes mellitus y trastornos neurológicos diversos (ataxia, temblores, depresión, trastornos cognitivos, etc.).

Trastornos de la hemoglobina

Los trastornos de la hemoglobina pueden ser causados por disminución de la síntesis de cadenas, por alteraciones en la estructura primaria de las mismas, por una asociación de ambos factores o por de sobreexpresión (Tabla 8.13).

Tabla 8.13. Trastornos de la hemoglobina.

	Cantidad Hb sintetizada	Estructura primaria
Talasemia	↓ o ausente	N
Hb estructural	N	A
Hb talasémica	↓	A
Síndrome de sobreexpresión	↑	N

N normal; A anormal

Se debe sospechar el diagnóstico de trastorno de hemoglobina en las siguientes situaciones:

- Anemia microcítica hipocrómica persistente sin respuesta al tratamiento con hierro
- VCM y/o hemoglobina corpuscular media (HCM) disminuidos no atribuible a ferropenia
- Cuadro hematológico similar en familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos)
- Antecedentes familiares confirmados de talasemia (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos)

Síndromes talasémicos

De acuerdo con el tipo de cadena de globina afectada, las talasemias se clasifican en α -, β -, γ -, o δ -talasemia, siendo las α y las β talasemias las de mayor importancia clínica. Si bien los síndromes talasémicos son patologías de distribución universal, su prevalencia es considerablemente más elevada en determinados grupos poblacionales. Así, en el sur de Italia y Grecia aproximadamente el 10% de la población es heterocigota para β -talasemia, subiendo esta prevalencia hasta 30% en Sicilia y algunas islas griegas. En el sudeste asiático (Tailandia, Malasia, etc.) la prevalencia es 20% de heterocigotas para α - (principalmente) o β -talasemias. En nuestro país no hay datos estadísticos específicos, pero se estima 1,5-2% de heterocigotas para β -talasemia. Se estima que 1,5% de la población mundial (80-90 millones de personas) es portadora de β -talasemia, con 60.000 casos nuevos nacidos por año. Sólo 100.000 pacientes con talasemia mayor en el mundo están registrados como vivos y recibiendo tratamiento, lo que indica que la mayoría de los niños que nacen con esta patología mueren a corta edad, muchas veces sin diagnóstico y en áreas del mundo en las que el tratamiento no es óptimo.

Para β -talasemia los genotipos posibles son heterocigota, homocigota o doble heterocigota, que se van a manifestar fenotípicamente como talasemia mayor, talasemia menor o talasemia intermedia (Figura 8.6). Las principales características de los distintos cuadros clínicos se muestran en la tabla 8.14.

Figura 8.6. Correlación general entre genotipo y fenotipo en β -talasemia. El cuadro clínico dependerá de la/s mutación/es de base y otros modificadores.

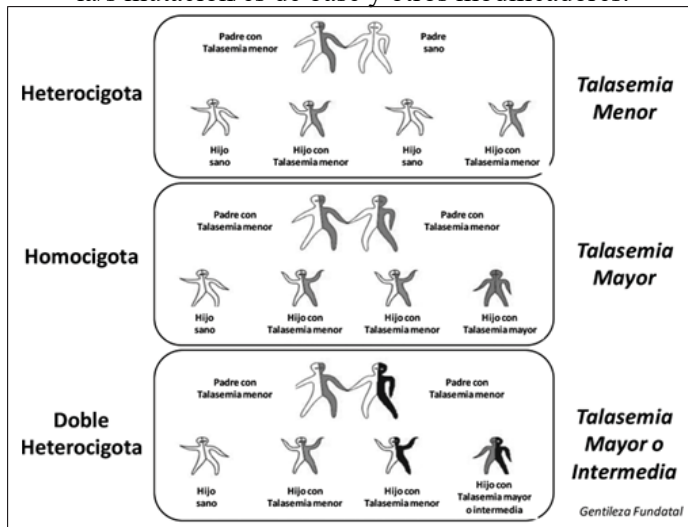
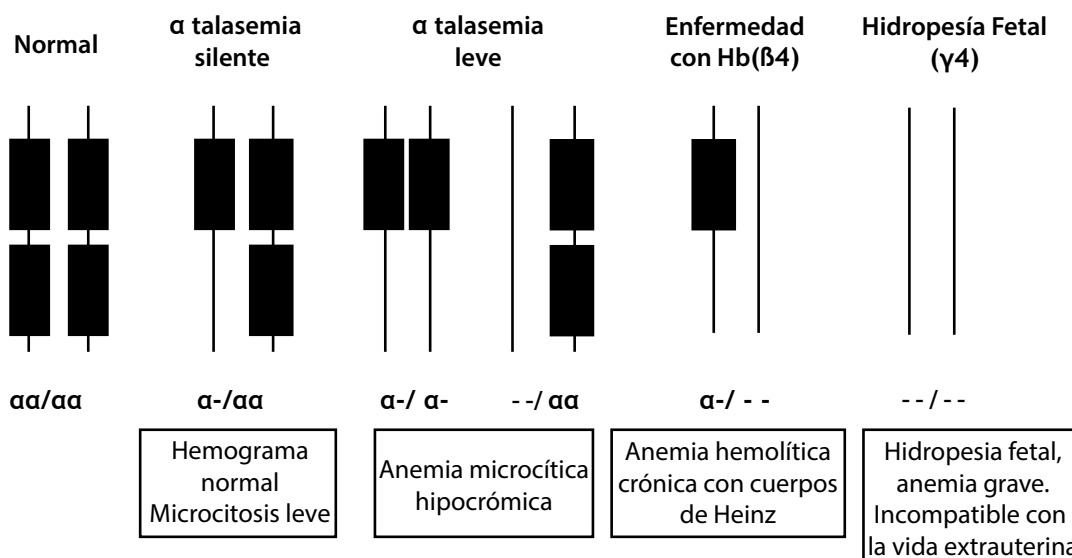


Tabla 8.14. Cuadros clínicos (fenotipos) de β -talasemia

- ▶ **Talasemia menor**
 - Anemia leve a moderada o asintomático
- ▶ **Talasemia mayor**
 - Anemia severa (hemoglobina <7,5 g/dL)
 - Presentación antes de los 2 años (generalmente antes de los 12 meses)
 - Requerimiento transfusional periódico y muy frecuente
 - Requiere tratamiento quelante continuo
 - Compromiso multisistémico por sobrecarga de hierro transfusional
- ▶ **Talasemia intermedia**
 - Anemia moderada a severa (Hb >7,5 g/dL)
 - Presentación después de los 2 años
 - Requerimiento transfusional ocasional
 - Esplenomegalia progresiva que suele requerir esplenectomía

Para α -talasemia la expresión clínica difiere según la cantidad de alelos anormales heredada, variando desde el portador asintomático hasta la forma homocigota incompatible con la vida (Figura 8.7). Las formas que se manifiestan con anemia microcítica son la alfa talasemia leve y la enfermedad con Hb H; los portadores de alfa talasemia silente suelen tener sólo disminución de VCM y/o HCM.

Figura 8.7. Correlación entre genotipos delecionales y fenotipos en α -talasemias

Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinas anormales con trascendencia clínica se muestran en la tabla 8.15. Para el diagnóstico diferencial de anemias microcíticas sólo se deben considerar aquéllas que se expresan con fenotipo talasémico.

Tabla 8.15. Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica.

- ▶ Síndromes por hemoglobina S
 - Heterocigota
 - Homocigota
 - Doble heterocigota con otra hemoglobinopatía
- ▶ Hemoglobinas inestables
 - Anemia congénita con cuerpos de Heinz
- ▶ Hemoglobinas con afinidad anormal por el oxígeno
 - Alta afinidad: eritrocitosis familiar
 - Baja afinidad: cianosis familiar
- ▶ Hemoglobinas M
 - Cianosis familiar
- ▶ Hemoglobinopatías talasémicas
 - Fenotipo β -talasemia
 - Hemoglobina Lepore
 - Hemoglobina E
 - Otras (Indianópolis, Geneve, etc.)
 - Fenotipo α -talasemia
 - Hemoglobina Constant Spring, etc.

En Argentina la más frecuente, dentro de su rareza, es la hemoglobina (Hb) Lepore. En su forma heterocigota el hemograma es similar a una β -talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino revela una banda anormal de Hb Lepore, que representa 5-15% de la hemoglobina total, y que corre a la altura de la Hb S. La prueba de falciformación es negativa. Las formas homocigota o doble heterocigota (Hb Lepore/ β -talasemia) se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor o intermedia. La Hb E es de muy alta prevalencia en el sudeste asiático. Los pacientes son asintomáticos o sólo presentan

anemia leve. En su forma heterocigota el hemograma es normal o similar a una β -talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina revela una banda anormal de Hb E que representa aproximadamente 30% de la hemoglobina total. En su forma homocigota el hemograma revela además 20-80% de dianocitos y células irregularmente contraídas, y la electroforesis de hemoglobina muestra ausencia de Hb A, con un porcentaje de Hb E + A2 de 85-99%, siendo el remanente Hb F.

Diagnóstico de trastornos de la hemoglobina

El diagnóstico de un trastorno de hemoglobina requiere de una combinación de técnicas de laboratorio, que deben ser interpretadas en el contexto de la edad y sexo del paciente, de su historia personal, de sus antecedentes familiares y de su origen étnico. El estudio de laboratorio incluye los siguientes métodos:

- ▶ Hemograma: la hemoglobina está generalmente 2-3 g/dL por debajo del valor normal, aunque puede ser normal. El recuento de eritrocitos es elevado, mientras que el VCM y la hemoglobina corpuscular media (HCM) están disminuidos. La morfología eritrocitaria muestra hipocromía, microcitosis, dianocitos a veces, policromatofilia y punteado basófilo.
- ▶ Electroforesis de hemoglobina: identifica las bandas correspondientes a hemoglobinas normales (A, A2 y F) y anormales (S, C, Lepore, etc.). En β -talasemia se observa aumento de la banda correspondiente a la Hb A2. En α -talasemia la electroforesis es normal. El método habitualmente se realiza en medio alcalino. Frente a la aparición de una banda anormal, se debe realizar también en medio ácido para poder identificar la misma con mayor precisión.
- ▶ Cuantificación de Hb A2: se puede realizar por distintos métodos (columna de intercambio iónico, electroforesis capilar, etc.). Valores superiores a 3,5% son confirmatorios de β -talasemia; típicamente están entre 4-6%, aunque pueden llegar raramente hasta 8%. En α -talasemia el dosaje de Hb A2 es normal o bajo.
- ▶ Cuantificación de Hb F: se puede realizar por distintos métodos. Se observan valores elevados en menos del 30% de los casos de β -talasemia, pero también se pueden ver en otras patologías menos frecuentes (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal y otras).
- ▶ Prueba de falciformación (“sickling”): se basa en la característica que presentan los hematíes con Hb S de adoptar una forma falciforme frente a condiciones de hipoxia. Es positiva en los síndromes de Hb S.
- ▶ Tinción con azul brillante de cresilo: esta tinción supravital se utiliza para la búsqueda de Hb H (tetrámero de cadenas β), que se desnaturaliza en presencia del azul brillante formando cuerpos redondeados característicos (“pelota de golf”). Estos cuerpos se encuentran en porcentaje variable (5-50%) en la enfermedad por Hb H; en portadores de alfa talasemias leves los porcentajes suelen ser más bajos (1:1.000 a 1:10.000/eritrocitos).
- ▶ Pruebas para hemoglobinas inestables las más utilizadas son la prueba del isopropanol (Carrell&Kay) y la prueba de estabilidad térmica. Son positivas en muchas variantes de hemoglobinas inestables, pero no en todas.
- ▶ Estudio molecular: el estudio molecular de las cadenas α y β permite identificar la mutación que origina el trastorno, tanto en talasemias como en hemoglobinopatías estructurales. Actualmente es el método de elección utilizado para el diagnóstico de α -talasemia. En β -talasemia se debe solicitar básicamente frente a los casos en que han dado resultados dudosos las pruebas convencionales o en situaciones que requieran diagnóstico prenatal de la patología. En el caso de las hemoglobinopatías estructurales es conveniente realizarlo siempre para confirmar el diagnóstico sin margen de error.
- ▶ Estudio del estado del hierro: el estudio de trastornos de hemoglobina debe siempre incluir la evaluación del estado del hierro (ferremia, capacidad total de transporte, porcentaje de saturación y ferritina), ya que su deficiencia puede llevar a dosajes de Hb A2 falsamente normales.

El diagnóstico correcto de un trastorno de hemoglobina implica como una de sus finalidades principales la de dar un consejo genético adecuado sobre la forma de herencia y el riesgo de tener hijos afectados con las formas graves de la enfermedad, como así también evitar tratamientos innecesarios al niño.

Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

En la tabla 8.16 se muestran los diagnósticos diferenciales de anemias microcíticas según los resultados de los distintos métodos utilizables.

Tabla 8.16. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

Estudio	Anemia ferropénica	Anemia de la inflamación	Beta talasemia heterocigota	Alfa talasemia	Anemia sideroblástica	IRIDA*	Anemia de la inflamación + déficit de Fe	Síndromes talasémicos + déficit de Fe
Ferremia	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Capacidad total de transporte	A	N/D	N	N	N/D	N/A	N/A	A
Porcentaje de saturación	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Ferritina sérica	D	A	N	N	A	N	N/A	D
Receptores solubles de transferrina	A	N	A	A	A	N/A	A	A
Protoporfirina libre eritrocitaria	A	N	N	N	N	N	A	N/A
Hemoglobina A2	N/D	N	A	N/D	N	N	N/D	N/D
Hemoglobina F	N	N	N/A	N	N	N	N	A/N/D
Hemosiderina en médula ósea	D	N/A	N	N	A	D	D	D
Prueba terapéutica	+	-	-	-	-	-	-/+	-/+

N: normal; D: disminuido; A: aumentado; IRIDA: Siglas en inglés de "Iron Refractory Iron Deficiency Anemia" (Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro)

Bibliografía

- Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. En: Haemoglobinopathy Diagnosis. Bain BJ (ed). Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006,p.1.
- Bottomley SS. Congenital sideroblastic anemias. Curr Hematol Rep. 2006; 5:41.
- Bain BJ. The α , β , δ , and γ thalassaemias and related conditions. En: Haemoglobinopathy Diagnosis. Bain BJ (ed). Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006,p.63.
- Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR et al. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet 2008; 40:569.
- Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. Semin Hematol. 2009; 46:378.
- Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas Look A, Fisher DE, Lux SE (eds). Philadelphia, Saunders Elseviere, 2009,p.521.
- Bain BJ, Wild BJ, StephensAD, Phelan LA. Variant Haemoglobins:A Guide to Identification.Wiley – Blackwell, 2010.
- Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. Curr Opin Pediatr. 2011; 23:14.
- Weatherall DJ. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. Br J Haematol. 2011;154:736.
- Wild BJ, Bain BJ. Investigation of abnormal haemoglobins. En: Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Mitchell Lewis S (eds): Dacie and Lewis Practical Haematology. Londres, Elsevier, 2011. p.301.
- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet. 2012; 379:373.
- Old J, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, Harteveld CL, Petrou M et al (eds). Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders. Thalassaemia International Federation, 2013. p.136.
- Feliu Torres A, Eandi Eberle S. Trastornos de la hemoglobina. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.165.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal;

2014.p.35.

- 15. Thom CS, Dickson CF, Olson JS, Gell DA, Weiss MJ. Normal and abnormal hemoglobins. En:Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Thomas Look A, Lux SE, Nathan DG (eds). Nathanand Oski's. Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015. p.630.

Anemia ferropénica en adultos



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

9. Anemia ferropénica en el adulto

Componente ferropénico: en esta deficiencia se reconocen tres etapas de severidad progresiva, a saber:

- 1) ferropenia latente o subclínica,
- 2) eritropoyesis ferropénica y
- 3) anemia ferropénica

La deficiencia de hierro en algunos grupos de riesgo particulares como los ancianos, las embarazadas y los pacientes en diálisis, obliga a reconsiderar los niveles de corte de los parámetros de laboratorio para definir la deficiencia de hierro.

Diagnóstico

Sospecha clínica

A partir del interrogatorio: marcada sintomatología asténica, balance negativo de hierro (ingesta vs pérdidas)

A partir del hemograma: anemia microcítica hipocrómica (especialmente si el ADE está elevado)

Confirmación bioquímica: ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, % de saturación francamente disminuido, ferritina sérica baja. Eventualmente medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos) y receptor soluble de transferrina aumentado.

Prueba terapéutica positiva (patrón oro): corrección de valores e índices eritrocíticos al corregir el balance negativo de hierro.

Estadificación

- ferropenia latente: sólo evidencia de depósitos de hierro disminuidos: ferritina baja, hemosiderina disminuida o ausente en médula ósea.
- eritropoyesis ferropénica: evidencia de aporte de hierro insuficiente para la síntesis de hemoglobina (saturación de la transferrina disminuido, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos) pero con valores eritrocíticos normales.
- anemia ferropénica: disminución de los valores eritrocíticos
- ferropenia relativa: este concepto se refiere a una disponibilidad escasa de hierro para una eritropoyesis francamente aumentada por efecto de agentes estimulantes de la eritropoyesis pese a una cantidad de hierro normal en depósitos.

Situaciones diagnósticas especiales

Ferremia normal: es un dato de poco peso ya que puede tener mucha variabilidad analítica, tanto por la toma de la muestra como por su procesamiento. Por el contrario la capacidad total de saturación, indicativo de la aidez del organismo por el hierro, es un dato muy significativo, tanto si está aumentado (componente ferropénico) como si está en valores normales-bajos (típicamente en componente inflamatorio).

Ferritina normal o aumentada: la inflamación es la causa más frecuente del aumento de ferritina en la práctica clínica, por lo que una ferritina normal o alta no descarta el componente ferropénico. En caso de patología inflamatoria evidente se proponen valores de corte más altos.

Frente a un perfil de hierro dudoso la presencia de sintomatología asténica o de microcitososis son altamente sugestivas de ferropenia.

El paciente que recae después de la interrupción de un tratamiento exitoso con hierro va a bajar sus valores eritrocíticos (anemia) más o menos rápidamente, pero va a tardar meses en disminuir sus índices eritrocíticos (microcitososis).

Diagnóstico diferencial

La tabla 9.1 orienta en el diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas hipocrómicas (o sea por defectos en la síntesis de hemoglobina, descartadas las anemias microcíticas no hipocrómicas con presencia de esquistocitos). Las distintas patologías (todas con Hb y VCM disminuidos por definición) están agrupadas según qué componente de la hemoglobina es el afectado: hierro (causas adquiridas y hereditarias), protoporfirina IX o globina. Los diagnósticos diferenciales más comunes son la anemia de los procesos inflamatorios y las talasemias leves.

Anemia de los procesos inflamatorios

- Anemia leve-moderada, normocítica o ligeramente microcítica. Reticulocitos bajos.
- Ferremia baja. Capacidad de transporte baja (importante). % de saturación de transferrina normal o ligeramente disminuido. Ferritina alta.
- En caso de duda prueba terapéutica con hierro oral o mejor parenteral.

Talasemia leve

- Anemia leve o moderada pero francamente microcítica (en anemia ferropénica el descenso de los valores eritrocíticos es generalmente paralelo al de los índices)
- Hemogramas anteriores con Hb y VCM reiteradamente semejantes. Hemogramas previos con VCM normal descartan talasemia.
- Morfología eritrocitaria semejante pero con presencia de punteado basófilo.
- Presencia de talasemia en otros familiares.

Tabla 9.1. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas (modificada de Cappellini 2020)

Causa	Gen	Herencia	Hb	VCM	GR	Reticulocitos	Ferremia	% Sat Tf	Ferritina	PPE	Hepcidina	Resp. a Fe oral	Resp. a Fe EV	Tratamiento sugerido
AF	—	—	↓ ↓↓↓	↓ ↓↓↓	↓↓	↓	↓ ↓↓↓	↓↓	↓	=↑	↓	Si	Si	Fe oral
API	—	—	↓	↓	↓	↓=↑	↓	=	=↑	=	↑	Impredecible	Impredecible	Etiológico (EPO, Fe EV)
IRIDA	<i>TMPR-SS6</i>	AR	↓ ↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓ ↓↓↓	↓↓ ↓↓↓	↓=↑	↑↑	↑↑	No	Sí (transitorio)	—
Enf x Fp	<i>SLC40A1</i>	AD	=↓	=↓		↓	↓	↓=↑	↑↑	-	↑↓	NO	NO	Quelación Fe
A-Cp	<i>CP</i>	AR	↓	↓	↓	↓	↓↓	↓		=	-	NO	NO	Zn Quelación Fe
HypoTf	<i>TF</i>	AR	↓	↓↓	↓	↓	↓↓↓	100%	=↑	=	↓	NO	NO	Plasma, apoTf
STEAP3	<i>STEAP3</i>	AD	↓↓	↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	=	↑	—	—	—
DMT1	<i>SLC11A2</i>	AR	↓↓	↓↓↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	↑	↑	NO	NO	EPO
S1	<i>ALAS2</i>	X	↓	↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=↓	-	NO	NO	Vitamina B6
AS2	<i>SLC25A38</i>	AR	↓↓	↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=	-	NO	NO	—
AS3A	<i>GLRX5</i>	AR	↓ ↓↓↓	↓↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=	-	NO	NO	Quelación Fe
ASA/T	<i>ABCB7</i>	X	↓	↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=↓	-	NO	NO	Vitamina B6
PPE PPE-X	<i>FECH/ ALAS2</i>	AR/X	↓	↓↓	↓	↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↑↑	-	NO	NO	β-caroteno
Talasem. leve	<i>HBB HBA1-2</i>	AD	↓	↓↓↓	↑	=↑	=	=	=	=	-	NO	NO	—
Talasem. mayor	<i>HBB</i>	AR	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↑	↑↑	↑↑	↑↑					Tf, quelación, TPH

AF: anemia ferropénica; API: anemia de los procesos inflamatorios; IRIDA: anemia ferropénica refractaria al hierro; Enf x Fp: enfermedad por ferroportina; A-Cp: aceruloplatinemia; HypoTf: hipotransferrinemia; STEAP3: deficiencia de STEAP2; DMT1: deficiencia del transportador de metales divalentes-1; S1: anemia sideroblástica hereditaria ligada al X; AS2: anemia sideroblástica hereditaria por defectos en el transportador de glicina; AS3: anemia sideroblástica hereditaria por defectos en la glutaredoxina; ASA/T: anemia sideroblástica hereditaria ligada al X con ataxia; PPE: protoporfiria eritropoyética recesiva; PPE-X: protoporfiria eritropoyética ligada al X.

Diagnóstico etiológico

Se debe identificar la causa del balance negativo de hierro:

- Aporte de hierro insuficiente para cubrir requerimientos basales: mala alimentación, dieta vegetariana, etc.
- Malabsorción: descartar enfermedad celíaca especialmente si prueba terapéutica con hierro oral negativa y con hierro parenteral positiva.
- Pérdidas (evidentes u ocultas): digestivas, proctológicas, ginecológicas, urinarias, nasales, pulmonares, etc.
- Requerimientos aumentados: embarazos (especialmente seguidos). Inicio de tratamiento con cobalamina o folatos (ej.: anemia perniciosa) o eritropoyetina (IRC)

Tratamiento

Revertir el balance negativo de hierro y convertirlo en positivo. Toda ferropenia, cualquiera sea su estadio, debe ser corregida.

- Solucionar la causa etiológica
- Mejorar el aporte de hierro hemínico de los alimentos (carnes, etc.)
- Mediar con hierro:
 - oral (de elección): comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fumarato, etc., en general con 60 mg de hierro elemental por comprimido), jarabe o gotas: 60 - 120 mg de hierro elemental por día o día por medio tomado lejos de las comidas junto con ácido ascórbico (jugo cítrico) para favorecer su absorción
 - intramuscular: hierro dextrán de bajo peso molecular al 5%, ampollas con 100 mg de hierro elemental, intramuscular profundo hasta 3 veces por semana.
 - endovenoso:
 - hierro sacarosa o hierro sacarato, ampollas de 5 ml con 100 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas endovenoso directo a velocidad no mayor de 1 mL/minuto o en goteo a 40 gotas/minuto de una dilución de 1 mL/20 ml de solución fisiológica. Dosis hasta 100-200 mg de hierro elemental 1-2 veces por semana.
 - hierro isomaltósido, ampollas de 5 o 10 mL con 100 mg de hierro por mL. Puede administrarse en 100-200 mg hasta 3 veces por semana diluido en 100-20 mL de solución de cloruro de sodio a una velocidad de hasta 50 mg de hierro por minuto, o en dosis de hasta 20 mg/Kg en infusión endovenosa a pasar en una hora.
 - hierro carboximaltosa, ampollas de 10 ml con 500 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas (hasta 15 mg de hierro/Kg de peso) en goteo de no menos de 15 minutos por ampolla de una dilución no menor de 2 mg de hierro/ml (diluir en no más de 250 mL de solución de ClNa 0,9%). Si es necesario repetir la aplicación dejar pasar por lo menos una semana. En anemias moderadas-severas en general se requiere un total de 500 mg de hierro por cada 20 Kg de peso del paciente.

Indicaciones del hierro parenteral

- Intolerancia al hierro oral
- Sospecha o existencia de enfermedad digestiva alta que desaconseje la administración de hierro oral
- Necesidad de corregir valores eritrocíticos en tiempo perentorio (por ejemplo: cirugía prevista a la brevedad) a fin de no demorar la mejoría por eventual intolerancia o incumplimiento del tratamiento por vía oral.
- Componente ferropénico severo.

Hierro intramuscular

- Ventajas: fácil administración en el paciente ambulatorio, económicamente más barato que el endovenoso.
- Desventajas: aplicación dolorosa, con tatuaje residual si la administración no fue estrictamente intramuscular o hubo reflujo hacia celular subcutáneo.

Hierro endovenoso

- Ventajas: buena tolerancia, no reacciones alérgicas con hierro sacarato o carboximaltosa, administración rápida de altas dosis de hierro. Puede ser más efectivo que el hierro intramuscular en eritropoyesis ferropénicas debidas a hiperhepcidinemia.
- Desventajas: el paciente ambulatorio requiere internación en Hospital de Día, alto costo económico. El hierro dextran requiere prueba de sensibilidad previa.

Respuesta al tratamiento

La prueba terapéutica es el patrón oro en anemia ferropénica. Una anemia ferropénica tiene que corregir valores e índices eritrocíticos con el tratamiento adecuado. Es lícito en ciertas circunstancias iniciar el tratamiento con hierro oral o parenteral aún sin tener confirmación del componente ferropénico, pero en todos los casos es necesario confirmar la respuesta completa al tratamiento:

- a los 2-4 días: aumento de la HCM reticulocitaria
- antes de la semana: mejoría de los síntomas
- a la semana (6° día en las personas jóvenes, 8° día en los ancianos): pico reticulocitario
- a las 3-4 semanas: mejoría de los valores eritrocíticos
- a los 2-3 meses: mejoría de los índices eritrocíticos
- entre 3-12 semanas: presencia de doble población eritrocitaria (microcítica en descenso, normocítica en ascenso) evidenciable por frotis o histograma de glóbulos rojos.
- a los 4 meses: corrección total de valores e índices eritrocíticos.

Situaciones especiales a los 3-4 meses

- Mejoría o corrección de índices pero mejoría parcial o nula de valores eritrocíticos: anemia ferropénica con reposición insuficiente de hierro por pérdidas persistentes importantes (persiste evidencia de componente ferropénico: ferremia baja y especialmente transferrina aumentada; en este caso continuar ferropatía a mayor dosis) o presencia concomitante de anemia de los procesos crónicos (transferrina baja).
- Mejoría parcial de valores pero mejoría prácticamente nula de índices eritrocíticos: anemia ferropénica (por algo mejoraron los valores), continuar el tratamiento con hierro, e investigar un posible componente talasémico.
- Mejoría mínimo o nula de valores e índices eritrocíticos: elevación de la hemoglobina en menos de 1 g/dL luego de 60 mg diarios de hierro elemental por 60 días. Evaluar:
 - Incumplimiento parcial o total del tratamiento con hierro oral
 - Indicar hierro parenteral (intramuscular o endovenoso en Hospital de Día)
 - Refractariedad al hierro oral pero con respuesta al hierro parenteral (intra- muscular o endovenoso). Pensar en malabsorción:
 - enfermedad celíaca:
 - presente en 4-6 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - el 100 % de los pacientes con enfermedad celíaca presentan refractariedad al hierro oral.
 - evaluar con:
 - IgA anti transglutaminasa (negativa en casos leves).
 - interconsulta a Gastroenterología (biopsia yeyunal, dieta libre de gluten: prueba terapéutica).
 - gastritis autoinmune (gastritis atrófica):
 - presente en 20-27 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - evaluar con:
 - gastrina sérica.
 - anticuerpos anti célula parietal (poco específico) o anti factor intrínseco (especialmente bloqueantes).
 - video endoscopia alta y biopsia gástrica.
 - infección por *H. pylori*
 - presente en más del 50 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - entre 64 y 75 % de los pacientes curan con la erradicación del *H. pylori*.
 - evaluar con video endoscopia alta y biopsia gástrica, anticuerpos anti *H. pylori*, prueba de la ureasa.
 - gastrectomía o cirugía bariática (by-pass o manga).
 - hipotiroidismo no tratado
- Refractariedad al hierro oral y (al menos parcialmente) parenteral. Salvo IRIDA las demás cursan con aumento del hierro de depósito. Pensar en:
 - anemias hierro restrictas (listadas en la tabla 9.1):
 - por exceso de hepcidina:

- anemia de los procesos crónicos.
- IRIDA (anemia ferropénica refractaria al hierro). Ver “Guía de Anemias en Pediatría” tabla 8.11.
- por déficit de transporte:
 - aceruloplasminemia.
 - deficiencia de DMT1.
 - hipotransferrinemia.
- anemias sideroblásticas hereditarias:
 - autosómicas recesivas por mutaciones en
 - SLC25A38
 - GLRX5
 - A-ABC7
 - ALAS2
 - ligadas al X:
 - XLSA
 - XLSA con ataxia

Tratamiento de mantenimiento

Una vez corregidos valores e índices eritrocíticos continuar tratamiento medicamentoso a dosis más bajas durante aproximadamente 3 meses a fin de llenar los depósitos de hierro. Luego suspender y controlar recaídas. Situaciones especiales:

- Las pérdidas continúan: seguir tratamiento con hierro acorde con la intensidad y duración de las pérdidas. A veces el tratamiento de reposición puede ser de larga duración (hipermenorreas premenopáusicas, Rendu Osler, proctorragias con rechazo de la cirugía, hernia hiatal, etc.)
- La causa etiológica se corrige plenamente (causa de la pérdida corregida, aporte ahora adecuado de hierro hemínico, comienzo de dieta libre de gluten, etc.): puede interrumpirse precozmente el tratamiento de mantenimiento asumiendo que a partir de la solución del problema el balance ahora positivo de hierro va a ser suficiente para terminar de llenar los depósitos, con el objetivo de verificar precozmente eventual recaída y sospechar en tal caso existencia de otra causa etiológica aún no detectada.

Bibliografía

- Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy: A critical evaluation. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21 Suppl 1:S125-S131. PMID: 28436206
- De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017 Jul;42:16-23. PMID: 28528999
- Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):152-159. PMID: 29222250
- Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned?. *Curr Med Res Opin.* 2018 Jan;34(1):81-93. PMID: 29050512
- Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation?. *Br J Haematol.* 2018 Jun;181(5):590-603. PMID: 29767836
- Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Aug 27;11(3). PMID: 30150598
- Powers JM, O'Brien SH. How I approach iron deficiency with and without anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Nov 4:e27544. PMID: 30393941
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2018 Nov 6. PMID: 30401704
- Hanna M, Fogarty M, Loughrey C, Thompson A, Macartney C, Thompson A, McNaughten B. How to use... iron studies. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018 Dec 1. PMID: 30504447
- Cappellini MD, Russo R, Andolfó I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):465-470. PMID: 33275715.

Anemia de los procesos inflamatorios



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

10. Anemia de los procesos inflamatorios

Concepto

La anemia de los procesos inflamatorios es una anemia generalmente leve, a veces moderada, normocítica, que se instala en el contexto de patologías autoinmunes (artritis reumatoidea), infecciosas (SIDA) o neoplásicas. El común denominador es el componente inflamatorio, por lo que varios autores la denominan anemia de las inflamaciones.

Fisiopatología

Dos son sus mecanismos patogénicos principales, ya que la hiperhemólisis juega un rol mínimo y generalmente no detectable:

- freno de la eritropoyesis: tanto por una menor producción de eritropoyetina inducida por interleuquina-1 y por factor de necrosis tumoral-alfa, como por una menor respuesta de los precursores eritroides al interferón gamma.
- secuestro del hierro: por el aumento de expresión de la hepcidina regulada por la interleuquina-6, la ferroportina es internalizada y degradada en las células que la expresan, principalmente enterocitos y macrófagos, impidiendo la exportación del hierro desde estas células hacia el plasma. Además la lactoferrina liberada por los neutrófilos va a captar con gran avidez el hierro sérico y entregarlo a los macrófagos, donde la síntesis de ferritina (reactante de fase aguda) va a estar aumentada para almacenar este hierro en depósito.

El freno de la eritropoyesis es el mecanismo patogénico fundamental de la anemia, pero el secuestro del hierro es el que aporta los datos bioquímicos básicos necesarios para su diagnóstico. No siempre ambos mecanismos están presentes en un paciente, por lo que no es infrecuente encontrar un paciente con freno eritropoyético inflamatorio con perfil de hierro normal, o un paciente con perfil de hierro propio de componente inflamatorio pero con valores eritrocíticos y recuento de reticulocitos normales.

Diagnóstico

El diagnóstico de la anemia de los procesos inflamatorios habitualmente es de descarte, a veces avalado por un perfil de hierro típico (secuestro del hierro) que combina:

1. una cantidad de hierro de depósito no disminuida: transferrina normal o baja (dato éste último muy importante), ferritina normal o aumentada, hemosiderina en médula ósea normal o aumentada con
2. una falta de hierro disponible en los eritroblastos para la síntesis de hemoglobina: ferremia baja pero con porcentaje de saturación de la transferrina normal o ligeramente disminuido, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos en médula ósea

Tratamiento

No requiere tratamiento específico, sí el de la enfermedad de base. En determinadas circunstancias puede administrarse eritropoyetina conjuntamente con hierro. Evaluar causas y necesidades multifactoriales en las diferentes patologías de base.

Bibliografía

- Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015 Oct;52(4):313-20. PMID: 26404443.
- Wang CY, Babitt JL. Hpcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016 May;23(3):189-97. PMID: 26886082.
- Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2017 nov 16. PMID: 29147843.
- Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017 Nov 1;29(9):401-409. PMID: 28541437.
- Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):7-15. PMID: 29147843.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2018 Nov 6. PMID: 30401705.
- Shander A, Kaufman M, Goodnough LT. How I treat Anemia in the Perisurgical Setting. *Blood.* 2020 Jun 18;blood.2019003945. PMID: 32556314-

Anemia megaoblástica



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

11. Anemia megaloblástica
 - 11.1. Diagnóstico
 - 11.2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia
 - 11.3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.
 - 11.4. Diagnóstico diferencial
 - 11.5. Tratamiento

11. Anemia megaloblástica

Introducción

La anemia megaloblástica es una manifestación de un defecto en la síntesis de ADN, que compromete a todas las células del organismo con capacidad proliferativa (enfermedad megaloblástica). La expresión clínica de este defecto se hace evidente en forma precoz en aquellos territorios celulares cuya renovación es más rápida: médula ósea, epitelios mucosos y gónadas, principalmente. La síntesis defectuosa de ADN conduce a la activación de la apoptosis y a la hemólisis (intra y extramedular) causantes de la hemopoyesis inefectiva y del acortamiento en la supervivencia eritrocitaria propios de esta afección.

Causas

Las causas más frecuentes de megaloblastosis son las alteraciones metabólicas de la vitamina B12 y de los folatos (factores de maduración). Éstos participan en el transporte de metilos, indispensables para la proliferación y división celular. La vitamina B12 también es necesaria para la síntesis de mielina. La anemia megaloblástica puede ser adquirida o congénita, siendo más frecuente la primera (Tabla 11.1). Los defectos primarios son mutaciones y polimorfismos genéticos (Tabla 11.2), la mayoría de los pacientes presenta manifestaciones hematológicas y/o neurológicas en la infancia, aunque algunos se diagnostican en la adolescencia o en la edad adulta.

Tabla 11.1. Causas frecuentes de megaloblastosis

Niños	Aporte insuficiente (comúnmente folatos) Mala absorción (enfermedad celíaca) Parasitosis: <i>Diphyllobothrium latum</i> (deficiencia de vit B12). Genéticas
Embarazadas (*)	Aumento de demanda Aporte insuficiente Mala absorción - Parasitosis Utilización de medicamentos (trimetoprima/sulfametoxazol, etc.) Vegetarianismo estricto (deficiencia de B12)
Adultos	Aporte insuficiente (folato comúnmente) Interferencia metabólica (medicamentos, quimioterapia) Anemia perniciosa (FI/vit. B12) Consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones (vit. B12) Enfermedades crónicas y cirugías del ap. digestivo - Parasitosis
Adultos añosos	Aporte insuficiente (deficiencia de folato más frecuente) Gastritis crónica atrófica (deficiencia de B12 por falta de factor intrínseco)

(*) La deficiencia de folato en el primer mes del embarazo puede ser causa de defectos en el cierre del tubo neural del feto.

Tabla 11.2. Causas genéticas de megaloblastosis

<ul style="list-style-type: none"> • Factor Intrínseco gástrico (GIF) • Síndrome de Imerslund-Gräsbeck (CUBN y AMN) • Transcobalamina (TC II) • Haptocorrina I (HC I) • Cob(II)alamina (cblA) • Adenosilcobalamina transferasa(cblB) • Cob(III)alamina (cblC, cblD) • Metionina sintetasa (cblG) • Metionina sintetasa reductasa (cblE) • Metilene-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) • Glutamato carboxipeptidasa II (mala absorción de folato) • Transportador de folato reducido (PCFT) Formiminoglutámico transferasa

11.1. Diagnóstico

Comprende tres aspectos:

- Diagnóstico de anemia megaloblástica;
- Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia
- Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s

Diagnóstico de anemia megaloblástica:Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la anemia megaloblástica son de instalación lenta e insidiosa. Habitualmente la resistencia física de los pacientes es superior a lo esperado, en relación con la concentración de Hb. Los síntomas y signos propios de la anemia megaloblástica se deben distinguir de los que acompañan a las afecciones que la causan (Tabla 11.3).

Tabla 11.3. Manifestaciones clínicas en la anemia megaloblástica

Síntomas	Signos físicos
- Debilidad	- Palidez de piel y mucosas
- Cansancio	- Melanodermia
- Somnolencia	- Subictericia
- Disnea de esfuerzo	- Lengua lisa y brillante
- Palpitaciones	- Pirexia
- Edemas	- Síndrome purpúrico
- Glositis	- Taquicardia y taquisfigmia
- Anorexia	- Hipotensión
- Vómitos	- Hepatomegalia
- Diarrea	- Esplenomegalia (infrecuente)
- Adelgazamiento	- Alteraciones de la sensibilidad
- Parestesias	- Ataxia (ocasionalmente)
- Cambios de carácter	
- Amenorrea	
- Impotencia	
- Infertilidad	

El compromiso de la sensibilidad profunda a las vibraciones y posiciones segmentarias, que comienza manifestándose en los miembros inferiores, es característico del síndrome de degeneración combinada subaguda de los cordones pósterolaterales de la médula espinal. Esta alteración es propia de la enfermedad megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, y puede verse en pacientes sin anemia.

Estudios hematológicos

La anemia megaloblástica es una anemia macrocítica saturada ($VCM > 100$ fl), que presenta cambios morfológicos característicos en las células de la sangre periférica y de la médula ósea. El aumento de bilirrubina indirecta y de LDH, francamente elevada en suero, es consecuencia de la eritropoyesis inefectiva y la hemólisis. El diagnóstico de la anemia megaloblástica se basa en el estudio de:

- † **Sangre periférica:** La Hb puede estar muy disminuida. Los reticulocitos pueden estar aumentados porcentualmente pero no en valores absolutos. Los parámetros de maduración reticulocitaria (fracción de reticulocitos inmaduros, volumen reticulocitario medio e índice de fluorescencia media), medidos con un contador automático de reticulocitos, están elevados. En el frotis se observan macrovalocitos con punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly y anillos de Cabot ocasionalmente (megalocitos) y neutrófilos hipersegmentados. En algunos casos puede haber leucopenia y/o trombocitopenia. Si hay deficiencia de hierro asociada (no infrecuente) la anemia puede ser normocítica hipocrómica con aniso y poiquilocitosis. En la talasemia menor con deficiencia de factores de maduración (folato más frecuente), el frotis de sangre periférica muestra marcada aniso y poiquilocitosis con microcitosis, hipocromía, punteado basófilo y células en diana, con polilobocitos. La presencia de neutrófilos hipersegmentados, aún en ausencia de otras manifestaciones, obliga a investigar la existencia de una megaloblastosis.
- † **Médula ósea:** es hipercelular con hiperplasia eritroide, megaloblástica. En algunos casos se puede encontrar una médula hipocelular con cambios megaloblásticos.
 - Eritropoyesis: los megaloblastos se caracterizan por el aumento de su tamaño global, con un núcleo de cromatina laxa y asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático (núcleos juveniles y citoplasmas más maduros).
 - Granulopoyesis: hay aumento de tamaño de los precursores mieloides proliferativos y freno de maduración (metamielocitos gigantes). Aumento del número de granulocitos neutrófilos con cinco y más lóbulos en el núcleo (neutrófilos hipersegmentados o polilobocitos), tanto en médula ósea y como en sangre periférica.
 - Megacariocitos: tienen núcleos hiperlobulados (“arracimados”), pseudo-hiperdiploidía, y citoplasma con escasa parcelación.
 - El hierro de depósito está aumentado. Cuando se asocia deficiencia de hierro se observa “megaloblastosis intermedia” y el hierro medular es escaso o está ausente.

11.2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia

Requiere la determinación de vitamina B12 sérica; folato en suero y en eritrocitos; HoloTC II en plasma; homocisteína sérica; ácido metilmalónico (AMM) sérico y/o urinario y ácido formiminoglutámico (FIGLU) en orina. Ninguno de los parámetros anteriores, considerado en forma aislada, ha demostrado ser un indicador absoluto y confiable de deficiencia, por ese motivo es aconsejable realizar dos o más pruebas diferentes (Tabla 11.4). La disminución de HoloTC II en el suero es un marcador precoz de la deficiencia de vitamina B12. Esta determinación no es afectada por la insuficiencia renal, ni por el aumento de la concentración sérica de vitamina B12 como se observa en neoplasias mieloproliferativas crónicas y hepatopatías. La compleja tecnología necesaria para realizar las determinaciones de AMM, HoloTC II y FIGLU hace que las mismas no estén al alcance de los laboratorios generales.

La deficiencia de los factores de maduración puede estar enmascarada por deficiencia de hierro asociada. Es conveniente también medir la ferremia, la saturación de transferrina y la ferritina sérica.

Tabla 11.4. Datos de laboratorio en la anemia megaloblástica

	Deficiencia B12	Deficiencia Folato
Vitamina B12 sérica	D	N
HoloTC sérica	D	N
Folato sérico	N ó A	D
Folato eritrocitario	N ó D	D
AMM en suero/orina	A	N
Homocisteína sérica	A	A
FIGLU en orina	N	A

A: aumentado N: normal D: disminuido

11.3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.

El diagnóstico de la/s causa/s de la deficiencia (Tabla 11.5) implica la realización de:

†Interrogatorio: alimentación, hábitos dietéticos, alcohol, carencias, contacto con agentes químicos, drogas, medicamentos, enfermedades médicas y quirúrgicas, oficio/profesión, etc.;

†Antecedentes familiares;

†Examen físico

†Exámenes complementarios (laboratorio, imágenes, instrumentales).

Estudios específicos:

- absorción intestinal de vitamina B12 (Schilling) y de ácido fólico;
- endoscopia digestiva alta;
- factor intrínseco en secreción gástrica;
- anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales gástricas;
- biopsia de mucosa gástrica, de yeyuno, de íleon terminal (cubilina, amnionless).

Tabla 11.5. Afecciones que pueden ser causa de anemia megaloblástica

<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones genéticas - Aporte alimentario - Tóxicos, drogas, medicamentos - Gastropatías médicas y quirúrgicas - Enteropatías médicas y quirúrgicas - Hepatopatías - Anemia perniciosa esencial y otras afecciones autoinmunes - Hemólisis - Neoplasias - Enfermedades crónicas consuntivas
--

11.4. Diagnóstico diferencial

Es posible observar macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados y cambios megaloblastoides en médula ósea, que no corrigen con la administración de factores de maduración (Tabla 11.6):

Tabla 11.6. Situaciones diferenciales

Macrocitosis	Neutrófilos hiperlobulados	Cambios megaloblastoides (sin neutrófilos hipersegmentados)	Anemia megaloblástica congénita sin deficiencia de folato/B12
<ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo - Aplasia medular - Drogas y medicamentos - Enf. pulmonar obstructiva crónica - Esplenectomía - Hepatopatía aguda o crónica 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertermia > 40°C - Quemaduras extensas - Polilobocitosis familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes mielodisplásicos - Leucemias mieloides agudas y crónicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica que responde a tiamina (B1) - Oróticoaciduria hereditaria - Síndrome de Lesch-Nyhan
<ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo - Ictericia obstructiva - Macrocitosis benigna familiar - Mieloma - Leucemia aguda - Reticulocitosis elevada - Síndromes mielodisplásicos 			<ul style="list-style-type: none"> » Anemia diseritropoyética congénita

11.5. Tratamiento

Objetivos

- Prevenir las complicaciones graves como la insuficiencia cardíaca, la hipopotasemia, las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, y corregir la anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Minimizar y lograr la curación, si fuera posible, de las alteraciones o afecciones que son la causa de la anemia megaloblástica y sus complicaciones.

El tratamiento de la megaloblastosis se basa en la administración de la/s vitamina/s apropiada/s, cuya deficiencia o alteración metabólica es la causa.

Las preparaciones farmacéuticas efectivas contienen:

- Hidroxicobalamina
- Cianocobalamina (no es fisiológica)
- Acido fólico (ácido pteroilglutámico)
- Acido folínico (ácido formiltetrahidrofólico o leucovorina)

La administración se hace por vía oral, o por vía parenteral cuando la absorción intestinal está comprometida. No se debe administrar ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B12 a pacientes en los que no se ha descartado previamente la deficiencia de vitamina B12, por el riesgo de desencadenar o agravar un síndrome de degeneración combinada subaguda de la médula espinal (mielosis funicular).

Si fuese necesario comenzar el tratamiento con urgencia:

- 1) tomar las muestras de sangre, médula ósea y orina para estudio,
- 2) administrar hidroxicobalamina y leucovorina por vía parenteral,
- 3) suplementar con potasio (oral o parenteral), si no hay contraindicación, especialmente en pacientes de edad avanzada.

La transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados está indicada en pacientes con anemia severa sintomática, y debe realizarse lentamente para prevenir la descompensación cardíaca.

En los pacientes que no están seriamente comprometidos es posible realizar una “prueba terapéutica”, que permite avalar el diagnóstico de la deficiencia. Se comienza con hidroxicobalamina (o con cianocobalamina) intramuscular en dosis de 2 mcg/día y se estudia la respuesta reticulocitaria durante 10-12 días. Si no hubo respuesta, se hace lo mismo con ácido fólico 200 mcg/día y, si fuese necesario, con ácido folínico después. Las dosis farmacológicas de estas vitaminas provocan respuesta inespecífica en forma cruzada.

El requerimiento fisiológico diario de vitamina B12 es 5 mcg. Las preparaciones farmacéuticas contienen cantidades mucho más altas, por lo general en combinación con otras vitaminas. La administración es oral o parenteral, en forma diaria, semanal o mensual, según la patología y la respuesta al tratamiento. Hay una preparación con cianocobalamina 1 mg por comprimido y otra con 10 mg por ampolla para administración parenteral. En los pacientes con anemia perniciosa esencial se aconseja administrar 1 mg por vía intramuscular por semana durante un mes y luego una vez por mes. Concentraciones muy altas de esta vitamina administradas por vía oral pueden absorberse por difusión pasiva en el intestino delgado.

El requerimiento fisiológico diario de folato es 400 mcg. Existen preparaciones farmacéuticas con 1, 5 y 10 mg por comprimido. Hay una preparación de ácido fólico 15 mg en una ampolla, separada de otra que contiene otras vitaminas del grupo B.

El ácido folínico, para el tratamiento de la anemia megaloblástica por interferencia medicamentosa (ej. metotrexato, pirimetamina, etc.) o por defecto de la dihidrofolato reductasa, se administra por vía parenteral en dosis de 5 mg dos veces por semana. Las preparaciones farmacéuticas contienen 15 mg por comprimido, cuya absorción intestinal es irregular, y 50 mg para administración parenteral.

La duración del tratamiento depende de la afección que provocó la deficiencia. En la anemia perniciosa esencial el tratamiento con vitamina B12 por vía parenteral es de por vida. En la megaloblastosis por deficiente aporte alimentario, el tratamiento farmacológico se hará hasta conseguir la normalización de la dieta.

La falta de respuesta al tratamiento específico hace aconsejable considerar:

- deficiencia combinada de folato y vitamina B12;
- presencia de antagonistas de los factores de maduración;
- deficiencia de hierro asociada;
- deficiencia de tiamina;

- otras patologías (talasemia, síndrome mielodisplásico, hipotiroidismo, infección, neoplasia, etc.).

Recomendaciones

- ▶ Asegurar un aporte alimentario suficiente de folato (vegetales de hoja crudos, hígado) y vitamina B12 (carne, pescado, leche, huevos, hígado) en la población general, especialmente niños y mujeres en edad fértil.
- ▶ Suplementar con estas vitaminas a los ancianos y enfermos con afecciones del aparato digestivo, o en tratamiento con anticoagulantes orales, que no ingieren suficiente cantidad de vegetales de hoja crudos.
- ▶ Suplementar a los pacientes en hemodiálisis crónica con ácido fólico (15 mg/día), vitamina B6 (100 mg/día) y vitamina B12 (1 mg/día).
- ▶ Con el objeto de prevenir complicaciones neurológicas severas, no hay que administrar ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B12 a pacientes en quienes no se ha descartado previamente la deficiencia de vitamina B12.
- ▶ Aconsejar a los pacientes con anemia perniciosa esencial, y a aquellos con gastritis crónica atrófica, que se controlen por endoscopia digestiva alta en forma periódica. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es más alto en estos pacientes que en la población general.

Bibliografía

- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Research*. 2006; 4: 236-241.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Therap*. 2003; 25: 3124-3134.
- Carmel R, Green R, Rosenblatt S, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology* 2003. Am Soc Hematol Educ Program, p. 62-81.
- Chanarin I – “The Megaloblastic Anaemias”. 2nd ed. Oxford, England. Blackwell Scientific Publications. 1979.
- Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults?. *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9: 162-167.
- Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 17.
- Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Assoc Am Physicians*. 1962; 75: 307-320.
- Herbert V, Fong W, Gulle V, Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol*. 1990; 34: 132-139.
- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. USA. Elsevier Churchill Livingstone. 2005.
- Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem*. 2006; 52: 278-285.
- Musso AM, Kremenchuzky S, Rochna Viola EM. Simultaneous study of the absorption of tritiated (3H) pteroylglutamic acid and 60Co-vitamin B12. *J Nucl Med*. 1970; 11: 569-575.
- Musso AM – Anemia Megaloblástica. *Hematología*. 1998; 2: 31-34.
- Salojin KV, Cabrera RM, Sun W et al. A mouse model of hereditary folate malabsorption: deletion of the PCFT gene leads to systemic folate deficiency. *Blood*. 2011; 117: 4895-4904.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994; 96: 239-246.
- Shah NP, Beech CM, Sturm AC, Tanner SM. Investigation of the ABC transporter MRP1 in selected patients with presumed defects in vitamin B12 absorption. *Blood*. 2011; 117: 4397-4398.
- Smellie WS, Wilson D, McNulty CA et al. Best practice in primary care pathology: review 1. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 1016-1024.

- Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J et al. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol.* 2003; 25: 283-288.
- Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 422-428.

Anemia hemolítica autoinmune



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

12. Anemia hemolítica autoinmune

- 12.1. Generalidades
- 12.2 AHAI en pediatría
- 12.3. AHAI en adultos

12.1. Generalidades

La AHAI es producto de la destrucción de eritrocitos por anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la membrana. Es una enfermedad heterogénea con respecto al tipo de Ac involucrado y a la presencia o ausencia de condición subyacente. Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 0,8/100.000/año. La prevalencia es 17/100.000.

La AHAI primaria es menos frecuente que las formas secundarias.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los siguientes hallazgos:

1. Anemia, en general macrocítica
2. Reticulocitosis
3. Leucocitosis neutrófila a excepción de síndromes linfoproliferativos leucémicos)
4. Plaquetas normales
5. LDH elevada
6. Bilirrubina indirecta aumentada
7. Haptoglobina disminuida

La respuesta reticulocitaria está en relación a la respuesta medular frente a la anemia.

Es necesario demostrar la participación inmune mediante la PCD frente a un paciente con diagnóstico de hemólisis.

Hemólisis + PCD positiva = Anemia hemolítica inmune

Dos interrogantes son fundamentales frente al hallazgo de AHAI:

- A) ¿Cuál es el Ac involucrado?
- B) ¿La AHAI es primaria o secundaria?

A) Anticuerpo: Es necesario conocer si el Ac involucrado es IgG o IgM, y si el complemento está o no involucrado. La presencia de complemento, sobre todo si se activa completamente, produce mayor lesión en la membrana eritrocitaria y es responsable de la lisis intravascular. Si el Ac es una IgG, la hemólisis es a predominio intracelular en el sistema reticuloendotelial.

Anticuerpo caliente: el patrón es solamente IgG positiva o IgG y C3 positivo. Se unen y reaccionan a 37°C de temperatura (rango 35°- 40°C). La AHAI por Ac calientes es de hemólisis principalmente extravascular y predominantemente en el bazo.

La PCD es altamente sensible (95%) y relativamente específica (80%)

Anticuerpo frío: el patrón es IgG negativa y C3 positivo. Las aglutininas frías son detectadas en títulos significativos (>1/64). Tienen la propiedad de inducir aglutinación a bajas temperaturas (4° C).

Excepciones: el hallazgo de PCD negativa en presencia de AHAI puede ser por:

1. Bajo nivel de autoanticuerpos
2. Baja afinidad del autoanticuerpo
3. El autoanticuerpo es isotipo IgA o IgM

Importante: el paciente puede tener PCD positiva sin hemólisis y la anemia está dada por otros mecanismos. En la tabla 12.1 se muestra la relación entre el tipo de autoanticuerpos y las formas clínicas de la enfermedad.

Tabla 12.1. Formas clínicas de AHAI en relación al tipo de autoanticuerpos

Tipo AHAI	Epidemiología/ tipo de hemólisis	Tasa de AHAI secundaria	Isotipo de anticuerpo	Tempe- ratura óptima	Patrón PCD	Eluido	Especi- ficidad autoanti- cuerpo
AHAI(c)	70-80% adultos>niños Hemólisis ex- travascular	50%	IgG>>>IgA, IgM	37° C	Ig- G+/-C3d	IgG	Sistema Rh
Síndrome por aglutininas frías	20-30% de AHAI del adulto Edad >50 años Hemólisis ex- travascular	Patología clonal linfoprolife- rativa B	IgM>>>IgA o IgG Aglutininas frías >1/500	4° C	C3d	neg	Ag I>i>>Pr
AHAI (f) transitoria	Niños y adultos jóvenes Hemólisis intra- vascular	Infecciones (M. pneu- moniae, EBV)	IgM poli- clonal Aglutininas frías ≥ 1/64	4° C	C3d	neg	Ag I>i
Hemoglobinuria paroxística por anticuerpos frío	Niños (poco fre- cuente.) Hemólisis intra- vascular	Infeccio- nes (M. pneu- moniae, virus)	IgG Hemo- lisina Dona- th-Landstei- ner)	>30° C	C3d	neg	Ag c+P
Tipo mixto	Hemólisis ex- travascular Adultos	Linfoma células B	IgG, IgM	4-37° C	Ig- G+/-C3d	IgG	Polirreacti- vidad

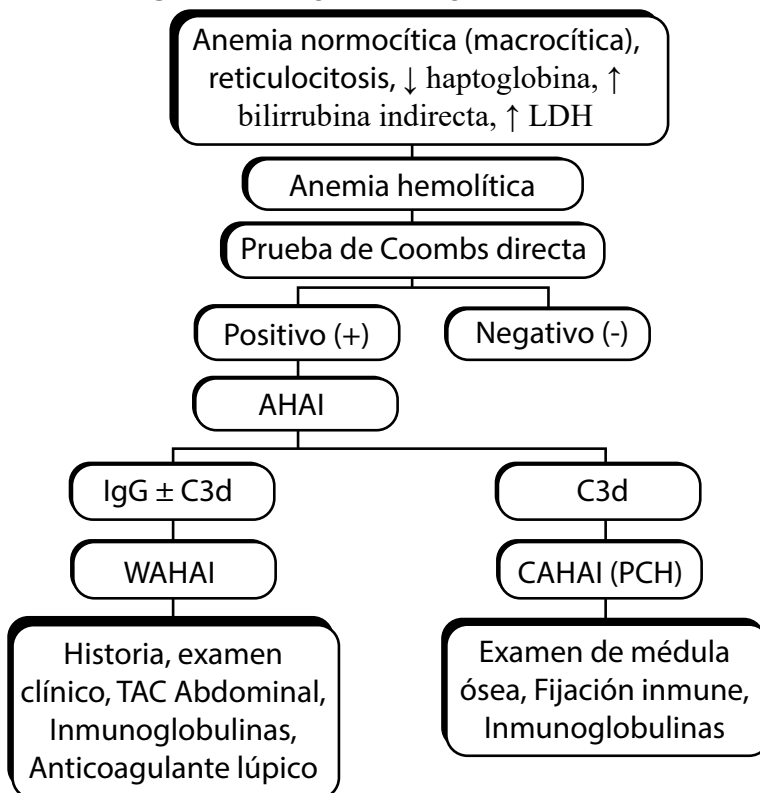
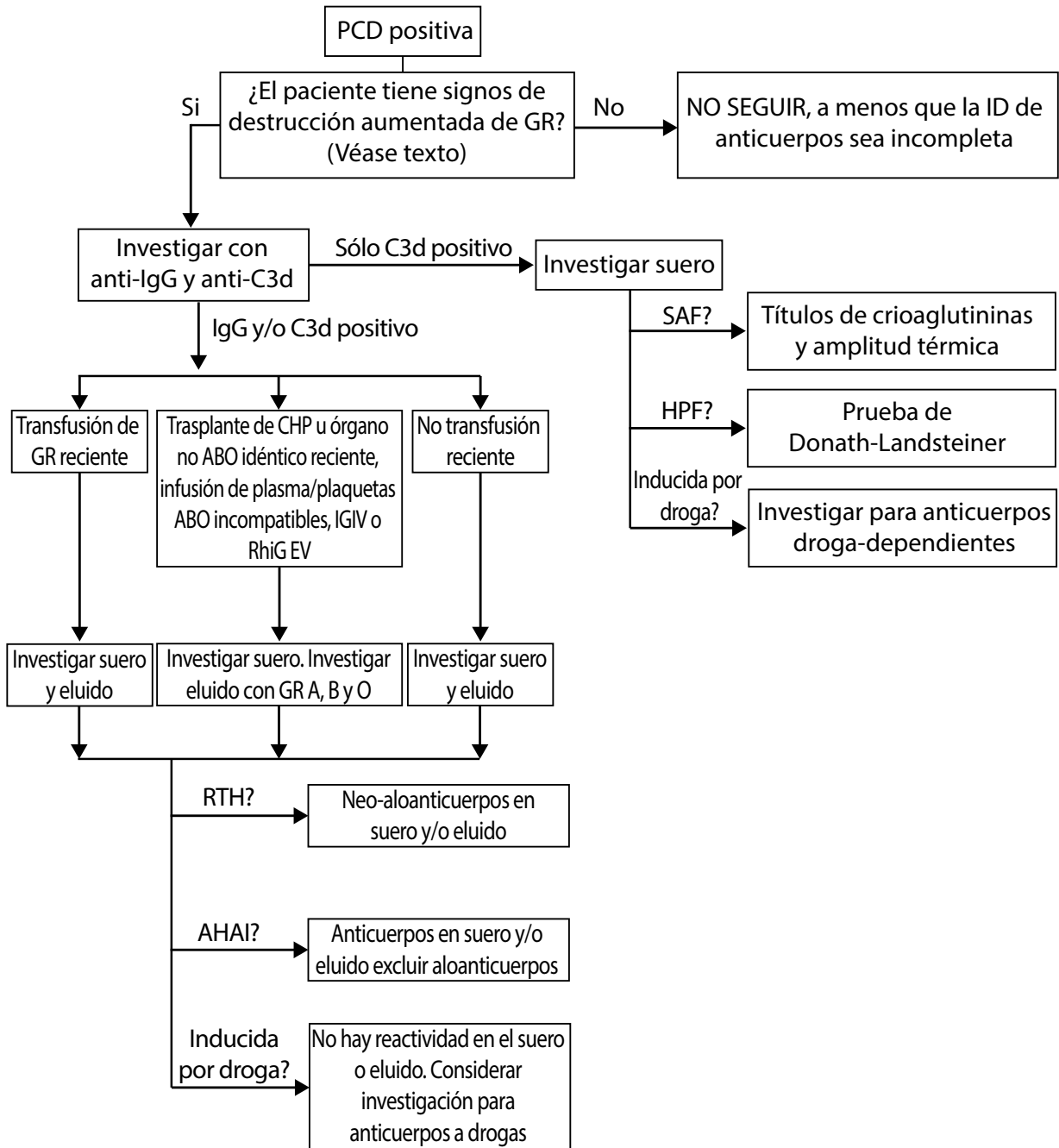
Figura 12.1. Algoritmo diagnóstico en AHAI

Figura 12.2. Algoritmo para la investigación de una PCD positiva**B) Etiología**

- Anemia hemolítica primaria: no presenta enfermedad subyacente
- Anemia hemolítica secundaria: se debe evaluar:
 1. Historia clínica; forma de presentación (aguda o insidiosa)
 2. Examen físico
 3. Historia de infección
 4. Historia transfusional
 5. Exposición a drogas
 6. Vacunación
 7. Signos de enfermedad inmune

(Las causas y abordaje terapéutico son evaluadas por separado según guías de adultos y pediátricas)

En las figuras 12.1 y 12.2 se muestran los algoritmos recomendados para diagnóstico de AHAI y para investigación de una PCD positiva, respectivamente.

CHP: células hematopoyéticas; SAF: síndrome de aglutininas frías; HPF: hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos; RTH: reacción transfusional hemolítica

Diagnóstico diferencial

- Hemoglobinuria paroxística nocturna: LDH muy elevada y PCD negativa.
- Síndrome de microangiopatía trombótica (PTT/SUH): PCD negativa, plaquetopenia.
- Esferocitosis hereditaria

La AHAI es una emergencia en la clínica hematológica y está autorizado actuar frente a la sospecha diagnóstica esperando la confirmación de resultados.

12.2 AHAI en pediatría

La AHAI es la principal causa de hemólisis extracorpúscular en niños. Su prevalencia se incrementa con la edad. Para algunos autores la causa infecciosa predomina en pediatría, mientras que para otros la mayoría son AHAI primarias

Diagnóstico

En presencia de anemia hemolítica el diagnóstico se basa en la positividad de la PCD y la exclusión de otras causas de anemia hemolítica (hereditaria o adquirida).

Dos datos deben ser evaluados:

- Tipo de anticuerpo
- Si la AHAI es primaria o secundaria.

La distinción entre AHAI por Ac caliente y AHAI por Ac fríos es un parámetro importante no solamente por el espectro de enfermedad sino por el tratamiento a indicar.

Más allá de la distinción entre Ac calientes y fríos, la AHAI es clasificada como primaria (idiopática) o secundaria dependiendo de la ausencia o presencia de enfermedad o de disregulación inmune.

► AHAI primaria.

La anemia hemolítica primaria es un hallazgo.

No se identifica enfermedad sistémica asociada.

Es importante enfatizar que las formas “presumiblemente primarias” pueden preceder a las formas secundarias.

► AHAI secundaria

Ocurre en el contexto de otro diagnóstico clínico siendo la hemólisis una manifestación de enfermedad sistémica. El laboratorio adquiere jerarquía en el momento del diagnóstico para la evaluación de esta condición.

El 50% de los pacientes con AHAI son secundarios.

En la tabla 12.2 se muestran las principales causas de AHAI secundarias

Tabla 12.2. Principales patologías o condicionantes asociados con AHAI por anticuerpos calientes

Síndrome de Evans	AHAI + plaquetopenia
Autoinmunidad. Enfermedad inflamatoria	Síndrome antifosfolípido Artritis reumatoidea Dermatomiositis Colitis ulcerosa Hepatitis autoinmune Tiroiditis autoinmune Sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico Fascitis eosinofílica Síndrome de Sjögren
Infecciones	Virus: Epstein Barr(1); hepatitis C, HIV, tuberculosis, brucelosis, sífilis.

Drogas*	Penicilina, cefalosporina, tetraciclinas, eritromicina, ribavirina, acetaminofeno, ibuprofeno
Inmunodeficiencia primaria	Síndrome de Wiskott Aldrich Inmunodeficiencia común variable Síndrome de hiperIgM (*) ALPS (2, *) Síndrome IPEX (3, *) Síndrome APECED (4, *)
Desordenes hematológicos. Enfermedad linfoproliferativa	
Otros	Post trasplante alogénico de médula ósea Post trasplante hepático Post trasplante intestino (1)
Tumores sólidos	Timoma

* Ver listado completo de drogas en la *American Association of Blood Banks*: Asociación Argentina de hemoterapia e inmunología

1. Puede asociarse con AHAI por Ac fríos.
2. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Criterios diagnósticos: síndrome linfoproliferativo no maligno, caracterizado por defectuosa apoptosis in vitro y 1% o más de linfocitos T doble negativos en sangre periférica.
3. Poliendocrinopatía con candidiasis y distrofia ectodérmica.
4. Disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía. Ligada al X
5. Patología pediátrica

Plan de Estudios: recomendaciones para el diagnóstico de AHAI

- » Hemograma con recuento de reticulocitos: la media de concentración de Hb es de 4 a 7 g/dl. Los índices eritrocitarios no son útiles, pero el VCM normal puede reflejar un promedio entre microsferocitos y reticulocitos y el VCM aumentado puede estar relacionado con aglutinación eritrocitaria en el tubo. El recuento de glóbulos blancos y de plaquetas generalmente es normal. La combinación de AHAI y trombocitopenia inmune define el síndrome de Evans. La neutropenia puede asociarse a disregulación inmune.
- » Frotis de sangre periférica: la evaluación del frotis es útil en establecer el diagnóstico de AHAI. Los esferocitos están presentes en AHAI por anticuerpos calientes y la aglutinación en pacientes con AHAI por anticuerpos fríos. El hallazgo de esquistocitos y trombocitopenia conduce al diagnóstico diferencial de SUH-PTT. Puede observarse policromatofilia secundaria a reticulocitos y eritroblastos circulantes.
- » Reticulocitos: su aumento es lo más frecuente de observar debido a la compensación de la médula ósea a la disminución de la sobrevivencia del glóbulo rojo. En el 10% de los pacientes pediátricos los autoanticuerpos pueden reaccionar con antígenos de precursores eritroides y los autoanticuerpos eritrocitarios pueden inducir apoptosis de eritroblastos causando reticulocitopenia.
- » Aspirado de médula ósea: debe realizarse en pacientes con reticulocitopenia u otra citopenia para el diagnóstico diferencial de malignidad/mielodisplasia. La diseritropoyesis en AHAI es leve, por lo que en caso de ser severa se sugiere descartar síndrome mielodisplásico.
- » Química sanguínea: los valores aumentados de LDH y aspartato aminotransferasa reflejan liberación de enzimas intraeritrocitarias. La haptoglobina se encuentra disminuida, sin embargo no se sintetiza en niños menores de 6 meses; es un reactante de fase aguda por lo cual es inespecífica. La bilirrubina sérica está aumentada, aunque niveles >5 mg/dL son poco frecuentes. La fracción directa (conjugada) no excede el 10 al 20% del total de la concentración de bilirrubina.
- » Coagulograma: anticuerpos antifosfolipídicos y anticoagulante lúpico.
- » Grupo y factor sanguíneo con fenotipo extendido
- » Examen de orina: búsqueda de hemoglobinuria, hematuria y proteinuria.
- » PCD

- » Serologías: hepatitis, micoplasma, HIV, citomegalovirus, Epstein Barr, rubeola, parvovirus, herpes, etc.
- » Ecografía abdominal: para evaluar tamaño del bazo
- » Radiografía de tórax: búsqueda de síndrome tumoral
- » Laboratorio inmunológico: en la tabla 12.3 se muestran los dosajes inmunológicos recomendados

Tabla 12.3. Laboratorio inmunológico

Dosaje de inmunoglobulinas (previo al inicio de inmunoglobulina endovenosa)	IgG, IgA, IgM. Subclases de IgG (solo si >2 años de edad)
Inmunofenotipificación linfocitaria (previo a tratamiento corticoide o inmunosupresor)	CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, Cd16+, CD56+ (si hipogamaglobulinemia CD19+, CD27+ IgD) o, células T doble negativas (CD3+, CD4-, CD8-, TCR α/β +) o, si esplenomegalia, hipergamaglobulinemia y aumento de células T doble negativas: IL10, FASL circulante, tests funcionales de apoptosis mediados por FAS)
Anticuerpos antinucleares (previo al inicio de inmunoglobulina endovenosa)	Si elevado título → Anticuerpo anti-DNA y otros autoanticuerpos
Vía del complemento	C3, C4, CH50.

Tratamiento de la AHAI(c) primaria

El tratamiento sugerido es sólo una guía de recomendaciones. En la práctica la decisión terapéutica debe ser realizada en forma individual. La AHAI debe ser considerada una enfermedad crónica con pocas excepciones.

En un niño con AHAI de reciente diagnóstico las opciones de tratamiento son las siguientes:

- » Observación: si la anemia es leve (Hb: 9-12 g/dl) y hay antecedente de cuadro viral previo.
- » Transfusión de glóbulos rojos: la decisión de transfusión debe ser individual; debe considerarse la causa, severidad y rapidez con la cual se instale la anemia. Tener la precaución de realizar la toma de muestra y su traslado a 37 °C. Dado que los Ac son dirigidos contra antígenos del grupo sanguíneo, no siempre la transfusión compatible es posible.
- » El abrigo del paciente resulta útil en AHAI por Ac fríos
- » Tratamiento de 1ª línea:

Corticoesteroides (meprednisona): 2 mg/kg/día, vía oral, en 3-4 dosis diarias. La dosis inicial es administrada hasta alcanzar un Hto >30% o nivel de Hb >10 g/dl (no es necesaria la normalización del nivel de Hb). Al alcanzar el valor de Hb/Hto deseado la dosis debe reducirse gradualmente. El esquema de descenso puede requerir un período de 3 meses o más. La tasa de respuesta global a los corticosteroides es del 80% (remisión completa o parcial). Siempre deben indicarse suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina D. Debe efectuarse además monitoreo plasmático de glucemia.

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes necesitan bajas dosis de mantenimiento, un 15-20% requieren altas dosis de mantenimiento y aproximadamente 20% permanecen en remisión sin tratamiento. Si los valores deseados no se logran luego de 3 semanas de tratamiento, se deberá considerar tratamiento de 2º línea. El tiempo para iniciarlo depende de la severidad y/o refractariedad.

- » Tratamiento de 2ª línea (¿Cuál?, ¿Cuándo?): Existen 3 categorías de pacientes en los cuales se plantea el tratamiento de 2ª línea:

1. Pacientes refractarios a dosis inicial de corticosteroides.
2. Pacientes que requieren dosis altas de mantenimiento.
3. Pacientes que requieren terapéutica de corticoides prolongada a bajas dosis para mantener nivel de Hb.

Si la decisión de tratamiento de 2º línea es planteada, deberá evaluarse en cada caso el riesgo/beneficio. Las opciones terapéuticas son:

- o Inmunoglobulina EV: altas dosis de Ig EV pueden administrarse como tratamiento luego o concomitantemente con corticosteroides debido a la probable eficacia y bajo riesgo de efectos adversos.

- o Esplenectomía: la decisión terapéutica debe evaluarse en relación de la edad del paciente. En mayores de 5 años es recomendable su indicación. Alta eficacia a corto plazo (la remisión completa o parcial se observa en 2/3 de los pacientes dependiendo del porcentaje de casos secundarios). Evidencia de remisión prolongada. Bajo riesgo relacionado al procedimiento (mortalidad relacionada 0,5%). Bajo índice de infección fulminante postesplenectomía con vacunación prequirúrgica (antineumococo, antimeningococo y antihaemophylus) y profilaxis antibiótica posterior.
- o Rituximab (anti CD20): es eficaz a corto plazo. El régimen habitual es 375 mg/m²/dosis/semana (días 1-8-15-22). La tasa de respuesta global es de 82% (mitad remisión completa y mitad remisión parcial). El rituximab elimina los linfocitos B circulantes y su recuperación demora meses; sin embargo es poco frecuente el descenso de inmunoglobulinas y la necesidad consecuente de terapia de remplazo inmune. Es una opción de tratamiento en pacientes menores de 5 años de edad en los cuales la esplenectomía estaría contraindicada.

La respuesta a esteroides, la duración de enfermedad y el secuestro esplénico no predicen la respuesta a la esplenectomía.

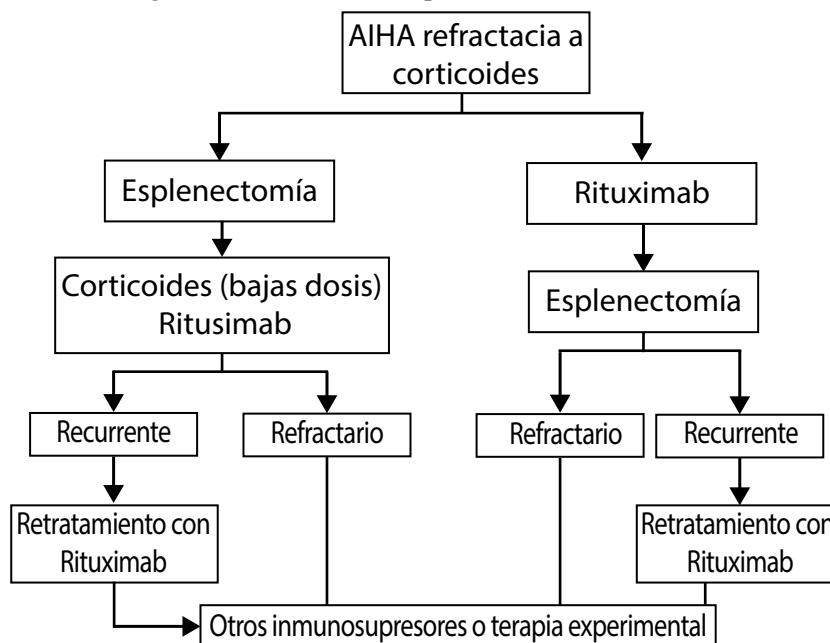
En un niño con AHAI refractaria o recurrente o con recidivas post-esplenectomía las opciones de tratamiento son las siguientes:

- o Retratamiento con corticosteroides (evaluar dosis relativamente más baja que al diagnóstico)
- o Rituximab
- o Para pacientes sin respuesta al rituximab se deberá programar la esplenectomía (de acuerdo a la edad).
- o Para pacientes que presentan recaída luego de una respuesta inicial cuya duración fuera menor a 1 año, se recomienda la esplenectomía y posponer el retratamiento con rituximab en caso de respuesta nula a la esplenectomía.
- o Para pacientes con remisión prolongada luego del primer tratamiento con rituximab, el retratamiento con rituximab puede ser una opción razonable.
- o Otras opciones de tratamiento a la terapia de 2^a línea son:
 - Drogas inmunosupresoras
 - Azatioprina: actúa sobre los linfocitos T helper interfiriendo en la síntesis de anticuerpos. La dosis es 2 mg/kg por vía oral (25-200 mg/día). Dado que el mecanismo de acción está en relación con la reducción de síntesis de autoanticuerpos, la respuesta es tardía (mayor a 3 meses).
 - Ciclosporina: actúa sobre linfocitos T. Causa significativos efectos adversos (neurotoxicidad, hipertensión arterial y riesgo de malignización). No es indicación de rutina en pacientes con AHAI.
 - Micofenolato mofetil: inhibe la proliferación linfocitaria. Su uso en enfermedades autoinmunes se encuentra en expansión. La experiencia descrita en pediatría en AHAI es escasa; puede considerarse su uso como alternativa útil y segura para pacientes corticodependientes con AHAI crónica.
 - Otros: danazol y agentes citotóxicos tienen limitado uso en pediatría.

En la figura 12.3 se muestra el algoritmo de tratamiento recomendado.

Ningún algoritmo de tratamiento es concluyente para todos los pacientes pediátricos con AHAI.

Debe individualizarse la terapia para cada paciente basándose en la respuesta hematológica y los efectos adversos.

Figura 12.3. Algoritmo de tratamiento para AHAI refractarias a corticosteroides**Tratamiento de la AHAI(c) secundaria**

- » Lupus eritematoso sistémico y enfermedades autoinmunes: La AHAI puede ser la forma de presentación y único signo de la enfermedad, precediendo por años a otras manifestaciones de enfermedad. Generalmente se asocian a anticuerpos antifosfolípidicos con o sin síndrome antifosfolípido. Otras enfermedades que se asocian con AHAI son síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad de Crohn, tiroiditis autoinmune. El manejo terapéutico es el de las AHAI(c) primarias cuando es la única manifestación; sin embargo, es conveniente mantener los corticosteroides a bajas dosis a largo plazo para minimizar el riesgo de recaída. En pacientes refractarios o respondedores a altas dosis, el rituximab es una opción terapéutica. Los tratamientos con ciclofosfamida y micofenolato son buenas alternativas en pacientes refractarios al rituximab. La esplenectomía es controvertida, sin embargo podría realizarse en caso de AHAI(c) severa como única manifestación hematológica.
- » Inmunodeficiencia común variable: es un síndrome caracterizado por hipogammaglobulinemia y mala respuesta a vacunación e infecciones bacterianas. Un 20% de los pacientes desarrollan autoinmunidad (PTI, AHAI). El tratamiento con corticosteroides como terapéutica de 1º línea logra alta tasa de respuesta (81%). La administración prolongada aumenta el riesgo de infecciones. Cuando el rituximab es administrado en pacientes refractarios, el tratamiento de remplazo con gammaglobulina es recomendado para disminuir el riesgo de infección.
- » Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS): el hallazgo de PCD positiva es alto en esta patología (62%), pero solo el 30% de los pacientes manifiestan AHAI. Presentan en general buena respuesta al tratamiento con corticosteroides. En pacientes refractarios considerar tratamiento de 2º línea para AHAI(c).
- » Infecciones: la AHAI es transitoria. La instalación de la anemia es aguda y requiere evaluar la necesidad de transfusión. El tratamiento con antibióticos (macrólidos) se justifica en pacientes con neumonía por micoplasma. En ocasiones, en pacientes con infecciones virales es necesario un tratamiento breve con corticosteroides.
- » Drogas: ciertos medicamentos de uso habitual en la práctica pediátrica, como antibióticos (penicilina, ciclosporina, eritromicina) y analgésicos comunes (acetaminofeno, ibuprofeno) pueden causar AHAI. El mecanismo está en relación con la generación de anticuerpos antidrogas; aunque la droga actúa como hapteno o complejo ternario con glóbulo rojo. La suspensión de la droga disminuye la hemólisis.

Tratamiento de la AHAI(f)

La mayoría de las AHAI(f) están relacionadas a enfermedad linfoproliferativa (patología del adulto), y

menos frecuentemente asociadas a enfermedades autoinmunes o infecciones. Evaluar observación ante el hallazgo de infección constatada.

En contraste a la AHAI(c), la AHAI(f) severa no responde a corticoides y/o esplenectomía. El tratamiento más efectivo es Rituximab (anti CD20) a dosis habituales.

Conclusión

- La PCD es la llave diagnóstica en AHAI
- Es fundamental establecer diagnóstico diferencial de anticuerpos fríos o calientes para un correcto abordaje terapéutico
- El 50% de las AHAI son secundarias: evaluar el laboratorio especializado
- De constatarse enfermedad autoinmune, bajas dosis de corticosteroides son efectivas para mantener la remisión.

Bibliografía

- Aladjido N et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French National observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011; 96: 655-662.
- American Association of Blood Banks: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología 15 edición.
- Lechnerk and Jager V. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults. *Blood*. 2010; 116: 1831-1837.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4: 607-618.
- Navarro Mingorance A et al. Micofenolato mofetilo como alternativa de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune crónica corticodependiente. *Ann Pediatr (Barc)*. 2012; 10:1000-1016.
- Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds), *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, Sanders Elsevier, 2009, p.614-660.
- Zantec N, Koepsell S, Tharp D, Corin C. The direct antiglobulin test. A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*. 2012; 87: 707-709.

12.3. AHAI en adultos

En general la AHAI acontece en pacientes que padecen un desequilibrio previo de su inmunidad. Este desequilibrio puede corresponder a una enfermedad autoinmune definida, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea u otra, o incluso detectar presencia de otros autoanticuerpos sin poder poner un diagnóstico definitivo a la alteración autoinmune. Esta situación se encuentra más en los jóvenes En los pacientes mayores de 50 años es más frecuente como patología de base un síndrome linfoproliferativo crónico. Éste puede estar presente previamente, ser el episodio hemolítico la primera manifestación o aparecer tiempo después del episodio hemolítico. Si bien son mucho más frecuentes los síndromes linfoproliferativos B, en particular la leucemia linfática crónica, no deben excluirse los linfoproliferativos T. En estos casos la hemólisis suele estar mediada por anticuerpos calientes

Cuando el cuadro corresponde a una hemólisis por anticuerpos fríos, es altamente probable tener un síndrome linfoproliferativo crónico de base.

Sin disminuir la importancia del diagnóstico de enfermedad de base, éste no es parte de la emergencia, y el paciente debe ser tratado activamente para superar la situación de riesgo. Los marcadores de inmunidad, aún la PCD, van a persistir positivos por mucho tiempo y hay tiempo para recuperarlos una vez superada la emergencia.

Diagnóstico

Además de los marcadores de hemólisis y la PCD positiva, es necesario tener estudios basales: hemograma completo, reticulocitos, LDH, creatinina, ionograma, hepatograma, proteinograma (evaluar tanto hiper como hipogammaglobulinemia) y sedimento urinario.

También corresponde solicitar los marcadores de autoinmunidad (FAN, anticuerpos antinucleares, etc.).

Imágenes: es deseable tener una TAC de tórax, abdomen y pelvis. Sin embargo su utilidad se contrapone con los riesgos: si el paciente tiene una AHAI por anticuerpos fríos debe estar cuidadosamente aislado de las bajas temperaturas que hay en los centros de tomografía. Por lo tanto, ésta puede esperar. Por otro lado, la esplenomegalia moderada puede ser parte de la AHAI misma y no discrimina. Un estudio ecográfico puede resultar suficiente al momento del diagnóstico.

Estudio de médula ósea: si el paciente tiene una buena respuesta reticulocitaria es posible esperar para su realización. La hiperplasia eritroide dificulta la interpretación si el motivo del estudio es buscar una enfermedad de base. La posibilidad de realizar un estudio completo, que incluya fenotipificación de las poblaciones medulares (con la intención de detectar patología clonal linfoide) y una biopsia para realizar inmunohistoquímica es altamente útil. La situación cambia si no hay una respuesta reticulocitaria satisfactoria y ésta no puede ser atribuida a causas evidentes como insuficiencia renal. En ese caso, se impone el estudio medular para comprender la falta de respuesta.

Tratamiento

Con el diagnóstico confirmado de anemia hemolítica Coombs positiva es imprescindible iniciar la terapéutica.

Medidas generales: deben ser tomadas de no saber si se trata de una hemólisis por anticuerpos fríos, el paciente debe mantenerse en un ambiente calefaccionado. De confirmarse puede llegar a ser necesario emplear mantas con aire caliente. No debe salir de la habitación, y es muy importante advertir sobre la necesidad de hidratación parenteral con fluidos a temperatura ambiente. De no ser imprescindibles lo mejor es no emplear hidratación parenteral. Lo mismo ocurre con los estudios que pueden requerir contrastes endovenosos, que deben dejarse para un segundo momento. Debe cuidarse en no administrar ningún fármaco que pueda resultar mielo o nefrotóxico.

Es conveniente la administración de ácido fólico en dosis de 5 a 10 mg diarios, vía oral.

En cuanto al fármaco, los corticoides lo son por excelencia la primera línea. La metilprednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día puede ser administrada en forma oral en una sola toma diaria. El efecto beneficioso del corticoide se debe a que induce una rápida disminución de receptores para Fc de la inmunoglobulina en las células reticuloendoteliales del bazo. Este mecanismo es más importante en el caso de la AHAI por anticuerpos IgG. Los corticoides además son linfocitolíticos y disminuyen la síntesis de inmunoglobulinas, pero este efecto se ve con el pasar de los días. La respuesta subjetiva tiene valor, pero importan los resultados de laboratorio: mantener o mejorar Hb, mantener y mejorar los valores de reticulocitos, disminuir la LDH (marcador de hemólisis y también de isquemia tisular debida a la anemia severa). Los corticoides deben mantenerse en la medida que los parámetros de hemólisis persistan. En general pueden comenzar su disminución en la 4ª semana, en forma progresiva, teniendo siempre controles para no caer en otro episodio hemolítico.

Ante descompensación hemodinámica que no pueda manejarse con otros medios, será necesario transfundir al paciente, lo cual siempre es riesgoso debido a las dificultades para encontrar sangre compatible.

Si la respuesta reticulocitaria es insatisfactoria es posible administrar eritropoyetina. La dosis depende de la situación: si el paciente tiene creatinina elevada es posible que una dosis sustitutiva sea suficiente, pero si se piensa en un impedimento de la médula ósea por resistencia la dosis debe ser más alta. Las dosis varían desde 4.000 UI 2-3 veces por semana hasta 10.000 UI 3 a 5 veces por semana, por vía subcutánea.

Las segundas líneas de tratamiento no son tan claras. Es posible agregar fármacos inmunosupresores, como la azatioprina en dosis de 50 mg diarios y la ciclofosfamida, entre 50 y 100 mg diarios. Estos fármacos requieren tiempo para objetivar la respuesta.

El empleo de Ig EV en alta dosis no ha tenido tan buenos resultados como en otras situaciones (PTI). La respuesta es menor y su uso se está desestimando.

Algo similar ocurre con la esplenectomía, que sólo sería de pensar frente a una anemia hemolítica por anticuerpos calientes, ya que el bazo no tiene un rol trascendente en el caso de los anticuerpos fríos.

Una nueva línea de tratamiento, útil frente a anticuerpos calientes y fríos es el empleo de rituximab (anticuerpos monoclonales anti CD20) en las dosis convencionales de 375 mg/m²/dosis/semana por 4 semanas. La AHAI puede presentar otros episodios de hemólisis luego del inicial. No siempre se consigue negativizar la PCD, aunque haya remitido la anemia y no haya hemólisis evidente.

AHAI y enfermedad de base

Respecto del tema, las posibilidades son:

- a. Enfermedad autoinmune, tipo LES. En este caso, el diagnóstico y control de afectaciones de otros parénquimas se impone. El pronóstico del paciente no depende sólo de las manifestaciones a nivel eritroide sino de otras manifestaciones hematológicas y de otros órganos. Por lo tanto el paciente debe ser advertido y los controles serán permanentes a nivel de los sistemas más sensibles y que marque pronóstico.
- b. Enfermedad linfoproliferativa crónica. Una vez diagnosticada corresponde actuar de acuerdo a los protocolos de la misma. Es de relevancia la leucemia linfática crónica por su frecuencia. También lo son otros síndromes menos frecuentes como la linfadenopatía angioinmunoblástica, de origen en linfocitos T pero de importante compromiso inmune.
- c. Que se haya detectado una enfermedad viral, en cuyo caso la situación puede ser autolimitada.
- d. No fue posible encontrar una enfermedad de base. Esta situación, que de hecho es frecuente, puede corresponder a que la AHAI sea la primera manifestación y que la enfermedad de base se descubra en el seguimiento y que el clon del síndrome linfoproliferativo sea muy pequeño. Frente a esta eventualidad, corresponde un seguimiento prolongado del paciente.

Bibliografía

- Alwar V, Shanthala D, Sitalakshmi S, Karuna R. Clinical Patterns and Hematological Spectrum in Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Lab Physicians*. 2010; 2(1):17-20.
- Fozza C, Longinotti M. Use of Rituximab in Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Non-Hodgkin Lymphomas. Hindawi Publishing Corporation. *Advances in Hematology*. Volume 2011, Article ID 960137, 4 pages. doi:10.1155/2011/960137.
- Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E and Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-761. doi:10.3324/haematol. 2010.036152.
- Olga Arbach O, Funck R, Seibt F, Abdulgabar Salamaa. Erythropoietin May Improve Anemia in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother*. 2012;39:221–223 . DOI: 10.1159/000339260.
- Smedby K, Vajdic C, Falster M et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008 April 15; 111(8). doi: 10.1182/blood-2007-10-119974.

Anemia y embarazo



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

13 Anemia y embarazo

13.1. Embarazo normal

13.2. Embarazo y anemia

13.2.1. Embarazo y anemia ferropénica

13.2.2. Embarazo y anemia megaloblástica

13.2.3. Embarazo y anemia aplásica

13.2.4. Embarazo e infección por parvovirus

13.2.5. Talasemia menor y embarazo

13.2.6. Hemoglobinopatías estructurales y embarazo

13.2.7. Esferocitosis hereditaria y embarazo Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

13.2.8- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenas y embarazo

13.2.9. Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

13.1. Embarazo normal

El embarazo es una condición normal en la vida de una mujer, pero con características particulares en lo referente a los eritrocitos:

Valores eritrocíticos. A lo largo del embarazo el volumen plasmático total (VPT) aumenta en un 43 % mientras que el volumen globular total (VGT) lo hace sólo en un 25 %, lo que determina un cierto grado de hemodilución (hidremia del embarazo), con lo que la relación entre el VGT y el volumen sanguíneo total disminuye de un 35 % en la mujer no embarazada a un 30 % en la mujer embarazada. El incremento del VGT es más tardío que el del VPT, por lo que los valores hematimétricos disminuyen progresivamente a lo largo del embarazo. El incremento del VGT se frena hacia la mitad del tercer trimestre, por lo que los valores hematimétricos suelen elevarse ligeramente en los últimos tramos del embarazo. Asimismo en el post parto hay una caída de los valores hematimétricos como consecuencia de las pérdidas normales durante el parto. Se considera anémica a toda mujer con valores de hemoglobina inferiores a:

- » 12.0 g/dL en primer trimestre (sin variación con respecto a los valores previos al embarazo).
- » 11.0 g/dL en segundo trimestre.
- » 10.5 g/dL en tercer trimestre (nadir hacia semana 33, con una ligera recuperación hacia el final del embarazo).
- » 10.0 g/dL en post parto.

Índices eritrocíticos. El rango normal de VCM se incrementa de 80-96 fL previo al embarazo a 84-100 fL durante segundo y tercer trimestre.

Requerimientos de hierro. Durante los 9 meses de embarazo la mujer va a necesitar alrededor de 1 gramo de hierro, a incorporar desde los alimentos o recurriendo a los depósitos (Tabla 13.1).

Tabla 13.1: requerimientos de hierro durante el embarazo

Basal (1 mg/día por 270 días)	270 mg		
Aumento del VGT (1 mg Fe / mL de GR)	400 mg	200 mg	pérdidas en el momento del parto
Placenta	100 mg	100 mg	
Feto	300 mg	300 mg	
Total	1070 mg / 270 días = 4 mg/día (en promedio)		

Este requerimiento no es homogéneo a lo largo del embarazo. Es mínimo (1 mg/día, igual que el varón) durante el primer trimestre, dada la ausencia de menstruaciones y crecimiento mínimo del embrión/feto, pero se incrementa a 4 mg/día en el segundo trimestre y a 7 mg/día en el tercer trimestre. Aunque la biodisponibilidad (% del hierro de la dieta que es absorbido) se duplica en el segundo trimestre y se triplica en el tercero, no llega a ser suficiente para cubrir las necesidades del embarazo, especialmente en el tercer trimestre, por lo que el organismo deberá recurrir a los depósitos de hierro, que serán recuperados postparto en el período interembarazos.

El perfil de hierro varía a lo largo del embarazo, reflejando su requerimiento cada vez mayor (Tabla 13.2):

Tabla 13.2: Variaciones a lo largo del embarazo

	Basal	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Post parto
Ferremia (ug/dL)	80	100	70	50	50
Capacidad de transporte (ug/dL)	250	250	300	350	400
Saturación de la transferrina (%)	32	40	23	14	12
Ferritina (ug/L)	60	90	20	15	20
Otras variaciones Eritropoyetina (mU/mL)	16,34	19,1	28,4	37,7	33,9
La concentración sérica de vitamina B12 total disminuye en un 30 % en el último trimestre (no así la holotranscobalaminemia)					

Manejo del embarazo normal

- » **Ácido fólico.** Está formalmente indicado en el mes previo al embarazo y durante el primer trimestre para prevención de defectos de cierre del tubo neural. Dosis: 0.4 mg/día (4.0 mg/día si hay antecedente personal o familiar de defecto de cierre del tubo neural). Durante el resto del embarazo, si bien el incremento de la eritropoyesis y el crecimiento del feto consumen una mayor cantidad de ácido fólico (el requerimiento de folatos se duplica durante el embarazo), se supone que una dieta normal cubre dichas necesidades, por lo que debe estimularse la ingesta de verduras de hoja crudas. De haber alguna otra causa concomitante que también incremente el consumo de ácido fólico (embarazo gemelar, hemólisis, hipertiroidismo no tratado, cirugía o infección durante el embarazo, dermatopatía exfoliativa, etc.), será conveniente suplementarlo a todo lo largo del embarazo (1-5 mg/día).
- » **Hierro.** Es importante instruir a la mujer embarazada para aumentar el aporte alimenticio de hierro, tanto en forma hemínica (carne, la forma de hierro que mejor se absorbe) como no hemínica (recordar la duplicación y triplicación de la biodisponibilidad de hierro en segundo y tercer trimestre). Se recomienda, si no hay contraindicación específica (sobrecarga de hierro, diabetes gestacional, etc.), suplementar con hierro medicamentoso (sulfato ferroso 60 mg de hierro elemental diario o la mayor dosis que la mujer pueda tolerar, siempre con el estómago vacío y acompañado con jugo cítrico para favorecer su absorción) durante el 2º y 3er. trimestre del embarazo. Extender profilaxis a 1er. trimestre post parto si embarazo gemelar, cesárea o pérdidas abundantes durante el parto. Tener en cuenta que en 2º y 3er. trimestre tanto la anemia (Hb < 10.5 g/dL) como la hemoconcentración (Hb > 13.0 g/dL) tienen mayor morbimortalidad fetomaterna.
- » **Control hematimétrico** (a cargo de los médicos obstetras).
 - a) hemograma en la primera consulta, hacia semana 28 y, de ser necesario, preparto y postparto prealta.
 - b) derivar la paciente al Servicio de Hematología (¡lo más precoz posible!) si:
 - Hb por debajo de los niveles mínimos aceptados como normales para cada etapa del embarazo
 - VCM < 80 o > 100 fL
 - antecedente de anemia crónica y/o severa
 - sospecha de ferropenia latente por astenia, vegetarianismo, antecedente de hipermenorrea, embarazo reciente, etc.

13.2. Embarazo y anemia

Consecuencias de la anemia durante el embarazo:

Sobre la madre: sintomatología asténica, > morbilidad, ¿> mortalidad?

Sobre el feto: > prematurez, < peso al nacimiento, > mortalidad perinatal, retraso madurativo.

Corresponde diferenciar dos situaciones muy distintas:

o anemia que se instala en el embarazo: ferropénica, megaloblástica, aplásica, por parvovirus, etc.

o embarazo en mujer con patología anémica: talasemia, hemoglobinopatías estructurales, esferocitosis hereditaria, deficiencia de G6PD, HPN, etc.

13.2.1. Embarazo y anemia ferropénica

La metodología diagnóstica es semejante a la mujer no embarazada, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada trimestre del embarazo.

Pese a que el feto siempre va a tener siempre un grado de ferropenia menor que la madre, todo estadio de ferropenia debe ser corregido: anemia ferropénica, ferropenia latente e, incluso, sospecha firme de riesgo de ferropenia (por ejemplo, anemia ferropénica reciente, antecedentes de malabsorción, etc.).

El tratamiento pasa por un incremento del aporte alimenticio de hierro (hemínico y no hemínico) y, de ser necesario, por la medicación con hierro oral, siempre preferible, o endovenoso. El hierro endovenoso está indicado en caso de intolerancia o refractariedad al hierro oral o de anemia severa a fin de lograr una reposición del hierro faltante lo más rápidamente posible.

El tratamiento tiene como objetivo no sólo mejorar los valores e índices eritrocíticos, sino también replecionar correctamente los depósitos, por lo que seguramente deberá continuarse en el post parto.

13.2.2. Embarazo y anemia megaloblástica

El 95 % de las anemias megaloblásticas en el embarazo son por deficiencia de folatos. El requerimiento de folatos se duplica durante el embarazo (75→150 ug/día). Las reservas de folatos pueden estar disminuidas en caso de embarazos seguidos o de hiperémesis gravídica.

El dosaje de folato sérico durante el embarazo puede dar resultado falso positivo de folatopenia. La confirmación diagnóstica, de ser necesaria, pasa por la detección de hiperhomocisteinemia con metabolismo normal del ácido metilmalónico.

El tratamiento consiste en la reposición de folatos, tanto en forma de alimentos (vegetales de hoja, harinas fortificadas) como de medicamentos.

13.2.3. Embarazo y anemia aplásica

La mujer con antecedente de anemia aplásica tiene recomendación general de no embarazarse, especialmente si persiste plaquetopenia o un clon HPN.

La anemia aplásica asociada al embarazo corrige espontáneamente en el post parto pero suele reiterarse en embarazos sucesivos.

La sobrevida materna es de un 83% (la hemorragia es la causa más frecuente de muerte) y la fetal de un 75%.

Tratamiento:

- transfusiones de glóbulos rojos para mantener niveles de Hb > 8.0 g/dL.
- transfusiones de plaquetas para mantener nivel > 20.000/mm³
- factores estimulantes de colonias.
- eventualmente ciclosporina.

13.2.4. Embarazo e infección por parvovirus

40-50 % de las mujeres en edad fértil son seronegativas para parvovirus B19.

Cuadro clínico en la madre (contagio por vía respiratoria en 1er. trimestre):

- o cutáneo: eritema infeccioso (con artralgias en el 80 %)
- o hematológico (Ac anti Ag P) - freno medular transitorio
- o aplasia eritroide pura en pacientes inmunocomprometidas

Cuadro clínico en el feto (intervalo cuadro clínico materno/fetal: 2-6 semanas):

- o freno medular transitorio (silente). Investigar parvovirus B19 en el neonato (por PCR de genoma viral mejor que por serología)
- o hidropesía fetal transitoria
- o hidropesía fetal con riesgo de aborto (hematopoyesis hepática)

13.2.5. Talasemia menor y embarazo

En la mujer portadora de beta-talasemia menor los resultados y complicaciones obstétricos no difieren de la población general.

La caída de los valores eritrocíticos es mayor dado que a la anemia propia de la talasemia se le suma la hemodilución del embarazo, pero la curva hematimétrica a lo largo del embarazo es paralela a la de la mujer no talasémica, con su nadir hacia comienzos del tercer trimestre.

Corresponde indicar ácido fólico 5 mg/día (eventualmente mayor dosis o parenteral) a todo lo largo del embarazo, suplementar levemente con hierro oral si no hay evidencia de sobrecarga, controlar con hemograma cada 1-2 meses y calmar la ansiedad de la paciente (y del médico obstetra).

Indicar transfusión de sangre si Hb < 8 g/dL (según criterio fetal, no materno).

Lo más importante es haber descartado antes del embarazo cualquier hemoglobinopatía paterna que, en caso de co-herencia, pueda deparar cuadros más severos en el futuro hijo.

Los mismos criterios son válidos para las embarazadas con formas leves de alfa-talasemia (silente y portador).

Mujeres embarazadas con talasemias severas (intermedia, mayor o con hemoglobina H) deben ser controladas por hematólogos especializados en el tema. Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

13.2.6. Hemoglobinopatías estructurales y embarazo

Las mujeres con rasgo drepanocítico suelen cursar sus embarazos sin ningún tipo de complicación. Evitar la deshidratación y el reposo excesivo.

Las mujeres con anemia drepanocítica (especialmente genotipos S/S o S/beta-tal) requieren ser controladas por hematólogos especializados en el tema. Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

Si la mujer es portadora de una hemoglobinopatía de cadenas alfa, el hecho de que su hijo haya recibido o no el gen patológico no modifica la conducta obstétrica. Puede estudiarse la sangre de cordón para evaluar si heredó o no la condición materna.

13.2.7. Esferocitosis hereditaria y embarazo. Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

13.2.8- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenas y embarazo

Sólo corresponde evitar cualquier tipo de estrés oxidativo (drogas, infecciones, ingesta de habas, etc.) especialmente si el feto es varón.

13.2.9. Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

Eculizumab se puede continuar o iniciar durante el embarazo. No hay evidencia de bloqueo del complemento en muestras de sangre de cordón al parto. Previene muchas de las complicaciones observadas en mujeres embarazadas con HPN (citopenias, prematurez, trombosis post parto, etc.).

Bibliografía

- Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015 Oct;52(4):339-47. PMID: 26404445.
- Daru J, Cooper NA, Khan KS. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Mar;95(3):270-9. PMID: 26509354.
- Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2013 Jun;33(2):281-91. PMID: 23702118.
- Achebe MM, Gafer-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. *Blood.* 017 Feb 23;129(8):940-949. PMID: 28034892.
- Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. PMID: 29070542.

Anemia en la edad avanzada



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

14. Anemia en la edad avanzada

Las personas mayores suelen tener anemia, cuya prevalencia se incrementa con la edad. La anemia afecta las aptitudes psicofísicas y aumenta la morbimortalidad.

En personas de ambos sexos con edad > 65 años, que habitan a nivel del mar, el límite inferior normal de hemoglobina (Hb) debe ser 12 g/dL.

Se ha observado que, en personas de la comunidad la prevalencia de anemia en ambos sexos es 8% entre 65-74 años, 13% entre 75-84 años, y 23% en sujetos de 85 y más años. En pacientes mayores internados en asilos y hospitales la prevalencia es 24,0-59,6%.

La etiología de la anemia suele ser multifactorial, y la asociación con comorbilidades es común. Las causas más frecuentes son: inflamación, ferropenia, deficiencia de vitamina B12 y/o folato, insuficiencia renal crónica, síndromes mielodisplásicos, endocrinopatías, y combinaciones de las mismas.

En un tercio de casos aproximadamente (17-45%) no es posible establecer la causa de la anemia ("unexplained anemia") y ésta no responde a los hematínicos conocidos.

La anemia inexplicada es moderada, normocítica e hipoproliferativa, y se observa principalmente en los pacientes de mayor edad. Se produciría por acortamiento de la supervivencia eritrocitaria e inadecuada respuesta eritropoyética.

Los pacientes añosos con mutaciones somáticas adquiridas presentan anemia inexplicada con mayor frecuencia, tienen un rango de distribución eritrocitaria anormal (RDW > 14,5) y mayor riesgo de mortalidad. El diagnóstico de anemia inexplicada debe hacerse por exclusión de las causas de anemia conocidas:

- Anemia ferropénica se observa en el 20% de los casos, aproximadamente. Es microcítica hipocrómica, pero puede estar enmascarada por la coexistencia de inflamación, alcoholismo, deficiencia de vitamina B12 y/o folato. Suele deberse a afecciones gastrointestinales con pérdida de sangre y/o mala absorción. En los pacientes añosos la concentración de ferritina sérica < 45 ng/ml orienta hacia anemia ferropénica. El índice RSTf / log ferritina > 2 es indicativo de ferropenia.

- Anemia de la inflamación se observa en procesos agudos y crónicos, en el 20% de los casos aproximadamente. Suele ser normocítica, pero puede confundirse con anemia ferropénica. Ambas patologías pueden presentarse asociadas.

- El RSTf es normal en la anemia de la inflamación. El cociente RSTf / log ferritina > 2 es indicativo de ferropenia asociada al proceso inflamatorio.

- La medición de eritrocitos hipocrómicos, CHr, IL-6, hepcidina y vitamina D3 en esta patología puede ser útil para el diagnóstico y el tratamiento.

- Anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC) se ha encontrado en el 8,2% de casos como única causa, y en el 4,3% asociada con anemia de la inflamación.

La producción inapropiada de Epo es la causa principal, y se hace manifiesta cuando la depuración de creatinina disminuye a valores entre 40 y 60 ml/min.

En ocasiones se asocian deficiencias nutricionales (hierro, folato, vitamina B12). La ferritina sérica < 45 ng/ml es indicativa de deficiencia de hierro en estos pacientes.

La deficiencia funcional de hierro puede observarse en pacientes con IRC tratados con Epo. En estos casos la ferritina sérica puede llegar hasta 120 ng/ml. El porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%HRC > 6%) y el CHr (< 29pg) permiten indicar tratamiento con hierro intravenoso.

- Anemia megaloblástica, por deficiencia de vitamina B12 y/o folato, se ha encontrado en alrededor del 15% de los pacientes.

La concentración sérica de vitamina B12 < 200 pg/ml es signo de deficiencia.

El consumo de antagonistas de los receptores H2 y/o de inhibidores de la bomba de protones se asocia con concentraciones bajas de vitamina B12 en suero. Si se prolonga durante dos años o más, se desarrolla deficiencia clínica de esta vitamina.

La concentración de folato en suero < 2,6 ng/ml, y/o en eritrocitos < 102,6 ng/ml, se usa para diagnosticar la deficiencia en pacientes añosos.

- Anemia asociada a endocrinopatías se observó en menos del 5% de casos.

En el hipotiroidismo puede verse anemia macrocítica por deficiencia de T3. Tanto en hiper como en hipotiroidismo puede asociarse deficiencia de factores de maduración (vitamina B12 y/o folato).

El hipogonadismo estaría relacionado con anemia en la edad avanzada. La testosterona y los estrógenos

disminuyen la hepcidina circulante y favorecen la utilización del hierro. Se investiga testosterona plasmática y testosterona biodisponible en varones, y en mujeres testosterona, prolactina y estradiol.

- Afecciones neoplásicas de carácter sistémico pueden presentarse en la edad avanzada. Los síndromes mielodisplásicos son causa de anemia en < 5% de casos. La presencia de mono, bi o tricitemia periférica con alteraciones madurativas requiere el estudio de médula ósea (PABMO), con inmunofenotipo, citogenético y FISH según corresponda. La anemia suele ser macrocítica, sin neutrófilos hiperlobulados en sangre periférica ni aumento importante de LDH o de bilirrubina indirecta.
- Anemia de causa genética raramente se diagnostica en pacientes mayores. Muy ocasionalmente se encuentra talasemia heterocigota u otras hemoglobinopatías que no fueron pesquisadas con anterioridad.

Medicamentos que pueden contribuir al desarrollo de anemia. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como el lisinopril, los bloqueantes del receptor de ECA como el losartán, quimioterápicos antibacterianos como trimetoprima-sulfametoxazol, antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivantes, antifólicos y otros agentes antineoplásicos, etc.

Tratamiento adecuado de la anemia.

Mejora la calidad de vida, y puede prolongar la supervivencia de pacientes con comorbilidades.

- En la anemia nutricional lo indicado es administrar el factor en deficiencia y tratar su causa.
- En la anemia de la inflamación se debe procurar corregir el proceso causante. Si coexistiese ferropenia se administra hierro de preferencia por vía oral. La eritropoyetina permite aumentar la hemoglobina, sin superar 12 g/dl ya que aumenta el riesgo de eventos trombóticos.
- Si fuese necesario recurrir a la transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados o de sangre entera se debe hacer un control cuidadoso del estado hemodinámico del paciente.
- La anemia de la insuficiencia renal y la anemia del cáncer tienen aspectos en común con la anemia de la inflamación, pero presentan características propias que deben ser tenidas en cuenta. El tratamiento de la enfermedad de base, la eritropoyetina y el hierro son los pilares de la terapéutica por el momento, con el apoyo ocasional de transfusiones.

Bibliografía

- Cappellini MD and Motta I. Anemia in Clinical Practice – Definition and Classification: Does Hemoglobin . Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52:261-269.
- Andres E, Serraj K, Frederici L et al. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:519-52.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104:2263-2268.
- Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45:250-254.
- Artz AS. Anemia in Elderly Persons. Nov 26, 2015. [emedicine.medscape.com /article/1339998](http://emedicine.medscape.com/article/1339998)
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488-2498.
- Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in Older Persons. *Am Fam Phys.* 2010;82:481-487.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:8-13.
- Rimon E, Levy S, Sapir A et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445-449.
- Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015;52:313-320.
- Fraenkel, PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:14-18.
- Jameson R, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310:2435-2442.
- Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and

- women. Arch Intern Med. 2006;166:1380-1388.
- Bachman E, Feng R, Trivison T et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4743-4747.
 - Oyedeji CI, Artz AS, Cohen HJ. How I Treat Anemia in Older Adults. Blood. 2023 Feb 24; blood.2022017626.

Eritrocitosis no clonales



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

15 Eritrocitosis clonales

15.1 Terminología

15.2 Clasificación

15.3 Plan de estudios

15.4 Comentarios sobre algunas patologías en particular

Adaptación de los altureños a la disminución del oxígeno ambiental

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Apnea obstructiva del sueño

Eritrocitosis del fumador

Patología cardiopulmonar

Eritrocitosis por isquemia renal local

Eritrocitosis post trasplante renal

Eritrocitosis hereditarias

Eritrocitosis por hemoglobinopatías y enzimopatías hereditarias

Eritrocitosis de Chuvash

Eritrocitosis y tumores

15.5 Manejo terapéutico

15 Eritrocitosis clonales

15.1 Terminología

Eritrocitosis (muchos eritrocitos) es equivalente a leucocitosis (muchos leucocitos) y trombocitosis (muchas plaquetas). Es sinónimo de poliglobulia (muchos glóbulos rojos). Policitemia (muchas células), en cambio, se refiere a incrementos en las tres series, por ejemplo, policitemia vera.

Pese a significar "muchos eritrocitos", la eritrocitosis se define como incremento de los valores eritrocíticos absolutos (masa globular total) o, en su defecto, relativos (hematocrito preferible a hemoglobina, ya que refleja más directamente el concepto de hiperviscosidad de la sangre).

Eritrocitosis no clonal incluye todas las eritrocitosis no debidas a patología mieloproliferativa. Sus causas pueden ser múltiples, por lo que el desafío diagnóstico es grande: sólo cuando se han agotado las posibilidades diagnósticas disponibles corresponde rotular a una eritrocitosis de "idiopática", un diagnóstico de exclusión.

Valores de referencia del volumen globular total determinado por métodos radioisotópicos (varones/mujeres):

29/26 ± 3 ml/Kg (12%) con límite superior en 32/29 ml/Kg.

29/26 + 7 ml/Kg (25%) con límite superior en 36/33 ml/Kg.

- Eritrocitosis relativa (falsa): volumen globular total ≤32/29 ml/Kg (<12%)

- Eritrocitosis aparente (probable): volumen globular total >32/29 ml/Kg y ≤ 36/33 ml/Kg (> 12% y < 25%)

- Eritrocitosis absoluta (segura): volumen globular total >36/33 ml/Kg (>25%).

La "eritrocitosis" falsa se debe exclusivamente a hemoconcentración, ya sea por:

a) disminución del volumen plasmático (hemoconcentración por deshidratación, diarrea, diabetes, quemaduras, diabetes, diuréticos, postoperatorios, etc.)

b) combinación de un volumen globular total próximo al límite superior normal con un volumen plasmático total próximo al límite inferior normal (síndrome de Gaisböck).

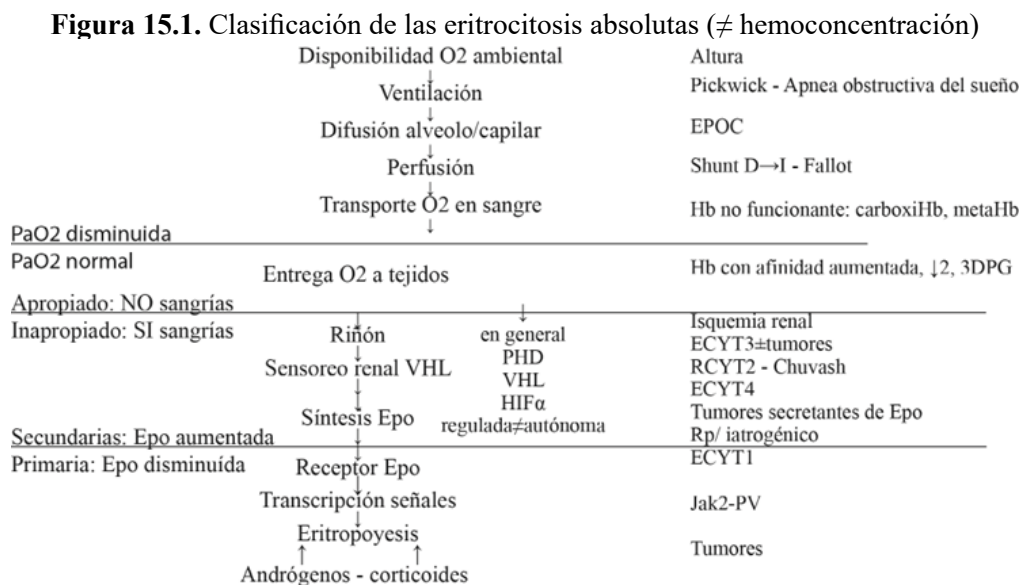
Valores de referencia del hematocrito (varones/mujeres)

47/42 ± 6% con límite superior 53/48%, recordando que:

- el valor medio del rango de referencia (en promedio 45%) es el óptimo para lograr la máxima entrega de oxígeno a los tejidos en condiciones normales.

- un hematocrito de hasta 60% puede ser debido exclusivamente a hemoconcentración. Por encima de ese valor seguro que hay eritrocitosis (= aumento del volumen globular total).

15.2 Clasificación



En la columna central de la figura 15.1 se resumen los mecanismos reguladores de la eritropoyesis (eritropoyetina arriba, andrógenos y corticoides abajo) y en la columna de la derecha las patologías correspondientes responsables de eritrocitosis absolutas.

Tres líneas horizontales dividen el gráfico en diferentes sectores.

La línea superior separa las eritrocitosis que cursan con hipoxemia (presión arterial de oxígeno disminuida) de las que cursan con normoxemia (presión arterial de oxígeno normal). Recordar que valores de saturación de oxígeno por pulsioximetría de 90 a 95% equivalen a presiones arteriales de oxígeno de 60 a 80 mmHg. La línea del medio separa aproximadamente las eritrocitosis "apropiadas" (en las que, en principio, no corresponde indicar sangrías) de la "no apropiadas" (en las que, en principio, sí corresponde indicar sangrías). El concepto de eritrocitosis "apropiada" es equivalente al de "seudoanemia" (hipotiroidismo, hemoglobinoopatías con afinidad disminuida por el oxígeno), en las que el aporte de oxígeno a los tejidos es normal. Las eritrocitosis "apropiadas" son "compensadoras" para asegurar un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos. Los defectos de entrega de oxígeno a los tejidos en ausencia de hipoxemia son las únicas patologías que se encuadran entre ambas líneas (afinidad alterada de la hemoglobina por el oxígeno).

La línea inferior separa las patologías en las que el defecto radica antes del precursor eritroide de aquéllas en las que hay un defecto en el propio precursor eritroide. En general las primeras cursan con una concentración sérica de eritropoyetina normal o aumentada, las segundas con una concentración sérica de eritropoyetina disminuida. También está disminuida la concentración sérica de eritropoyetina en las eritrocitosis secundarias a excesos de andrógenos o corticoides.

15.3 Plan de estudios

Frecuentemente el primer paso es descartar una patología clonal (policitemia vera, con compromiso trilineal y mutación JAK2V617F presente en 96% de los casos y en exones 12, 13 o 14 en un 3%) y, una vez descartada ésta, ponerse a investigar la causa de la eritrocitosis no clonal.

Tener en cuenta que las causas adquiridas son mucho más frecuentes que las hereditarias (que se sospechan por exclusión de todas las demás causas de eritrocitosis) y que las secundarias son mucho más frecuentes que las primarias.

- Interrogatorio: antecedentes personales y familiares de eritrocitosis y de causas de eritrocitosis. Tener en cuenta que la presencia de antecedentes familiares puede estar indicando tanto un componente genético como un componente ambiental compartido (altura, tabaquismo, etc.)
- investigación de JAK2 V617F o mutaciones en el exón 12, especialmente si el compromiso es de las tres series

- examen cardiológico y pulmonar por especialistas
- estudio funcional respiratorio para descartar enfermedad pulmonar hipóxica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea obstructiva del sueño
- ecografía abdominal y ecodoppler de arterias renales
- gases en sangre y dosaje de carboxihemoglobina y de metahemoglobina
- medición de la pO₂₅₀ en sangre venosa y arterial (presión de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada al 50%)
- Dosaje de eritropoyetina sérica (eventualmente pre y post sangrías)
- Estudios de ADN (NGS) para descartar defectos genéticos del sensor renal (si todas las demás causas han sido fehacientemente descartadas)

15.4 Comentarios sobre algunas patologías en particular

Adaptación de los altureños a la disminución del oxígeno ambiental

La hiperventilación consecuente a la hipoxemia por menor disponibilidad de oxígeno ambiental en las alturas determina una alcalosis respiratoria con la consecuente desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno) y menor entrega de oxígeno a los tejidos. El mecanismo de adaptación predominante es diferente en altureños andinos (aumento en la producción de eritropoyetina con poliglobulia compensadora) y tibetanos (aumento de la concentración de óxido nítrico con vasodilatación). El mecanismo de adaptación es más efectivo en los tibetanos que en los andinos (mayor frecuencia de hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad de Monge, con menor sobrevida).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La eritrocitosis extrema conlleva un mayor riesgo de cor pulmonale. Corresponde indicar oxigenoterapia crónica si hipoxemia < 73 mmHg (o < 80 mmHg si hipoventilación nocturna)

Apnea obstructiva del sueño

Representa episodios repetidos de obstrucción parcial/completa del flujo aéreo durante el sueño. Los pacientes presentan pausas en la respiración durante el sueño, ronquidos fuertes, sensación de sueño no reparador e hipersomnia diurna consecuente. No confundir con la apnea del sueño en pacientes con policitemia vera, atribuible a una falla en la irrigación de los centros respiratorios por la hiperviscosidad y que desaparece con sangrías. Corresponde indicar oxigenoterapia con presión positiva continua (CPAP).

Eritrocitosis del fumador

En los tabaquistas severos distintos mecanismos contribuyen a la eritrocitosis: 1) hipoxemia por la deficiente ventilación y difusión por EPOC, 2) porcentaje elevado de carboxihemoglobina (no funcional, con una afinidad por el oxígeno 200 veces mayor que la hemoglobina), 3) desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (aumento de la afinidad por el oxígeno) y 4) reducción del volumen plasmático.

Patología cardiopulmonar

Es imprescindible la interconsulta con los servicios de Cardiología y Neumonología para evaluar y manejar patologías específicas de la especialidad.

Eritrocitosis por isquemia renal local

Dado que la hipoxia por estenosis o compresión por poliquistosis, hidronefrosis, etc. de la arteria renal o de alguna de sus ramas es un defecto estrictamente local, la corrección de la eritrocitosis depende de la resolución de la causa etiológica.

Eritrocitosis post trasplante renal

Se define por hematocrito > 51% por más de un mes. Aparece al cabo de 8-12 meses en el 10-15% de pacientes sometidos a alotrasplantes renales, pero también en 1% de trasplantes de progenitores eritroides. Es más frecuente en pacientes varones, que no han recibido eritropoyetina previamente, tabaquistas, diabéticos, con ferritinemia baja, con estenosis de la arteria renal, que conservan el riñón nativo y que no han rechazado el riñón trasplantado. En su patogenia está involucrado el factor de crecimiento similar insulina-1, con aumento de la sensibilidad a la angiotensina II por mayor expresión de su receptor (ATR1), por lo que responde a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y a antagonistas del ATR1 (losartán), que normalizan los valores en unos 3 meses. Como actualmente estas drogas se usan de rutina en forma precoz para tratar la HTA en estos pacientes, la incidencia de eritrocitosis post trasplante renal está en

disminución. Las sangrías, con hematocrito diana en 50%, sólo están indicadas en pacientes sintomáticos.

Eritrocitosis hereditarias

Son las formas menos frecuentes de eritrocitosis, debiendo pensar en ellas sólo después de haber descartado fehacientemente todas las demás causas. Comprenden 4 grupos (Figura 15.2):

- secundarias:
 - con aumento de la metahemoglobina
 - con disminución de la pO₂₅₀
 - por defecto en la regulación de la síntesis de la eritropoyetina
- primaria
 - por defectos en el receptor de eritropoyetina

Figura 15.2. Defectos genéticos responsables de eritrocitosis hereditarias

	Her	Epo	
NADH metaHb reductasa I	R	↑	MetaHb ↑
citocromo b5	R	↑	MetaHb ↑
(Hbpatías M)	D	↑	MetaHb ↑
Hbpatías afinidad O ₂ ↑	D	↑	pO ₂ 50 ↓
1,3-DPG mutasa	R	↑	pO ₂ 50 ↓
PHD2 (NO PHD1-PHD3) ^{per} ECYT3	D	↓	paraganglioma
VHL ^{di} ECYT2	R	↑	Chuvash
HIF2α (NO HIF1α) ^{ganancia} ECYT4	D	↑↑	HTP, trombosis
EpoR	ECYT1	D ↓	Alto rendimiento 1ª

Eritrocitosis por hemoglobinopatías y enzimopatías hereditarias

Pueden presentarse con:

a) metahemoglobinemia (hemoglobina no funcionante con el hierro oxidado en estado férrico, por lo que la eritrocitosis es compensadora):

- por enzimopatía: mutaciones en el gen de la NADH metahemoglobinorreductasa (herencia autosómica recesiva)
- por hemoglobinopatías M: mutaciones en la histidina proximal o distal (o en algún aminoácido vecino) que no permiten mantener el hierro en estado ferroso (herencia autosómica dominante).

b) disminución de la pO₂₅₀ (presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada en un 50%: rango normal: 26-27 mm Hg)

- por hemoglobinopatías con afinidad aumentada por el oxígeno (herencia autosómica dominante).
- por enzimopatía: mutaciones en el gen de la 1,3-difosfogliceratomutasa (herencia autosómica recesiva).

Eritrocitosis de Chuvash

De herencia autosómica recesiva por mutaciones homocigotas (R200W) en el gen VHL

Frecuencia génica 0.032 en la república rusa de Chuvash pero también alta en la isla italiana de Ischia.

La estabilización patológica del factor inducible por hipoxia (HIF) determina la activación de una serie de genes que intervienen en la prevención de la hipoxia, sólo uno de los cuales es la eritropoyetina. Por ende, el cuadro clínico es complejo e incluye, además de la eritrocitosis, hipertensión pulmonar, frecuentes eventos trombóticos (incluso ACV), presencia de hemangiomas, hipoglucemia, etc.

Corresponde corregir los factores de riesgo cardiovascular. Las sangrías son mal toleradas y, de hecho, no están indicadas. Los inhibidores de HIF pueden llegar a ser una alternativa terapéutica válida.

En los pacientes con eritrocitosis de Chuvash la proteína VHLR200W se une con mayor avidéz a la proteína SOCS1 (*suppressor of cytokine signaling 1*, regulador cooperativo de JAK2), con la consiguiente disminución en la degradación de JAK2, por lo que los inhibidores de JAK2 (ruxolitinib) serían de utilidad en estos pacientes.

Eritrocitosis y tumores

Algunas eritrocitosis hereditarias presentan una asociación llamativa con tumores. Mutaciones con ganancia de función en el gen que codifica para HIF2a se acompañan de tumores neuroendócrinos, mientras que mutaciones con pérdida de función de VHL presentan alta incidencia de paragangliomas. Los inhibidores de HIF2a pueden ser útiles en el tratamiento de estos tumores.

15.5 Manejo terapéutico

Tratamiento de la enfermedad de base. Obviamente es el tratamiento primordial en la medida en que sea factible.

Sangrías

El objetivo debe ser siempre lograr el mejor aporte de oxígeno a los tejidos con el menor hematocrito posible.

Recordar que con hematocritos por encima de 60% es importante el incremento de la viscosidad sanguínea con la consiguiente reducción del flujo capilar. Salvo en pacientes con cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda, en general corresponde indicar sangrías si el hematocrito supera el 60%. Evitar que el hematocrito esté elevado "espúreamente" por deshidratación o por hipocromía (evitar ferropenia con HCM baja).

Tener siempre presente que la eritrocitosis puede ser un mecanismo imprescindible para permitir una llegada adecuada de oxígeno a los tejidos: en estos casos respetarla, ya que una "normalización" de los valores eritrocíticos implicaría un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos (= hipoxia tisular). En principio se puede decir que en el gráfico 1 la indicación de sangría es tanto menor cuanto más "arriba" se encuentra ubicada la patología. Por el contrario, en eritrocitosis primarias, con la policitemia vera como paradigma, la indicación de sangría es máxima, con hematocrito diana en 45%. En las patologías ubicadas inmediatamente por debajo de la línea del medio la indicación de sangrías corresponde manejarla con cautela. Apoyan la indicación de sangrías la presencia de síntomas, antecedentes de trombosis personales o en familiares con eritrocitosis hereditarias que compartan la misma mutación genética.

Un valor diana inicial de hemoglobina puede ser 55% (52% si hay antecedente de trombosis relacionable con la eritrocitosis). Es importante ir evaluando de cerca la mejoría o peoría de la sintomatología del paciente así como el tiempo de recuperación de los valores eritrocíticos presangría, tanto más corto cuanto más "apropiada" es la eritrocitosis.

Prevención primaria y secundaria de trombosis

El riesgo de trombosis es mucho menor en las eritrocitosis no clonales que en las clonales (policitemia vera). Es fundamental controlar los factores de riesgo cardiovascular, en particular hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, etc. En principio está indicada la administración de aspirina a dosis baja, recomendación extrapolada de las guías de síndromes mieloproliferativos.

Bibliografía

- Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol.* 2016 Jan;95(2):233-7. PMID: 26547864.
- McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Oct;11(5):342-7. PMID: 27423232.
- Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2018 May;40 Suppl 1:62-67. PMID: 29741264.
- McMullin MFF, Mead AJ, Ali S et al; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):161-175. PMID: 30426472.

Sobrecarga de hierro



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

16. Sobrecarga de hierro

Clasificación

Primaria (mutaciones en genes vinculados con la regulación del metabolismo del hierro)			
Hemocromatosis hereditaria	del adulto (asociada generalmente a factores de riesgo)	<i>HFE</i>	recesiva
		<i>TFR2</i>	recesiva
		<i>SLC40A1</i>	dominante (mutaciones con ganancia de función) Hepcidina á
	juvenil	<i>HJV</i>	recesiva
		<i>HAMP</i>	recesiva
Enfermedad por ferroportina		<i>SLC40A1</i>	dominante (mutaciones con pérdida de función)
Aceruloplasminemia		<i>CP</i>	recesiva
Atransferrinemia		<i>TF</i>	recesiva
Secundaria			
hipohepcidinémica		hepatopatía crónica	
		anemias con eritropoyesis inefectiva(1)	
		hemocromatosis neonatal	
normohiperhepcidinémica		DIOS (<i>dysmetabolic iron overload syndrome</i>)	
		metabolopatías, inflamación, cáncer, etc.	

(1) Talasemias severas (esp. transfusión dependientes), anemias diseritropoyéticas congénitas, deficiencia de piruvato kinasa, etc.

Hemocromatosis hereditaria

Definición: síndrome clínico hereditario causado por los efectos tóxicos del hierro en órganos parenquimatosos por falla en la prevención del ingreso no deseado de hierro en la sangre en ausencia de requerimientos eritropoyéticos aumentados.

Síndrome hemocromatósico. Características

- % saturación de la transferrina vecino a 100 % con aumento ulterior de la ferritinemia.
- sobrecarga de hierro parenquimatosa con enterocitos y macrófagos (bazo) vacíos de hierro.
- actividad aumentada de ferroportina por hipohepcidinemia o por mutaciones en *SLC40A1* con ganancia de función.

Hemocromatosis por mutaciones HFE. Estadificación.

Estadio 0: predisposición genética (no corresponde rotular a este paciente como portador de hemocromatosis).

Estadio 1: alteración bioquímica (aumento primero del % de saturación de la transferrina y luego de la ferritina).

Estadio 2: morbilidad clínica.

Hemocromatosis por mutaciones HFE. Factores de riesgo (predisponentes)

- sexo masculino
- no menstruaciones, embarazo, lactancia.
- testosterona inhibe transcripción de *HAMP*.
- alcohol.
- metabolopatías: hígado graso, índice de masa corporal (BMI) elevado, polimorfismos en genes relacionados con estrés oxidativo.
- doble heterocigocidad para mutaciones en *HFE* y en otro gen hemocromatósico.
- mutaciones predisponentes en genes hemocromatósicos (*Tf* SNP rs3811647 único significativo) o no hemocromatósicos.

Cuadro clínico

- Precoz: astenia, artralgias.
- Tardío (raro de encontrar en la actualidad): hepatopatía, diabetes, hiperpigmentación.

Sospecha: perfil de hierro (ferremia, capacidad de transporte - o transferrinemia x 1.27-, porcentaje de saturación, ferritinemia). Sospechar sobrecarga de hierro en todo individuo con porcentaje de saturación mayor de 45%. Orientarse según el perfil de hierro:

- % de saturación vecino a 100 % e hiperferritinemia. Pensar en síndrome hemocromatósico (hereditario, hepático, por eritropoyesis inefectiva).
- % de saturación vecino a 100 % con normoferritinemia. Sospechar síndrome hemocromatósico temprano.
- % de saturación normal o poco elevado e hiperferritinemia. Pensar en:
- enfermedad por ferroportina (lo menos probable).
- hiperferritinemia aislada (no es una sobrecarga de hierro).

Confirmación:

- Estudio genético de mutaciones del gen *HFE*. Habitualmente se estudian las mutaciones HFE C282Y y H63D.
- El componente genético es necesario pero no suficiente para determinar cuadro hemocromatósico bioquímico o clínico.
- Sólo HFE C282Y homocigota y C282Y y H63D en condición doble heterocigota son responsables mayores de la sobrecarga de hierro (requieren pocos factores predisponentes para determinar cuadro bioquímico o clínico). HFE H63D homocigota puede a veces serlo (en convergencia con factores predisponentes +++).
- HFE C282Y o H63D en condición heterocigota seguramente no son responsables por sí solos de la sobrecarga de hierro y hay que investigar factores predisponentes como responsables de una sobrecarga de hierro secundaria.

Exámenes complementarios:

- Función hepática, estado metabólico
- Punción biopsia hepática:
 - indicada si ferritinemia mayor 1000 ug/L y hepatograma alterado (transaminasas).
 - permite evaluar histología hepática (grado de fibrosis) y medir LIC (*liver iron concentration*).
 - secundariamente permite evaluar distribución de hierro (depositado en hepatocitos, no en células de Kupffer).
- Resonancia nuclear magnética:
 - la acumulación de hierro a nivel hepático y no esplénico es típico del síndrome hemocromatósico.
 - si hay acumulación de hierro también a nivel esplénico pensar en:
 - sobrecarga secundaria.
 - enfermedad por ferroportina.
 - permite medir LIC (*liver iron concentration*) en forma incruenta.

Manejo

- Corregir factores predisponentes:
 - ingesta escasa de hierro hemínico (carnes) y ácido ascórbico. ¿Inhibidores de la bomba de protones?
 - prohibir alcohol. Indicar té cargado en almuerzo y cena para frenar absorción de hierro no hemínico.
 - control HCV.
- Sangrías terapéuticas:
 - iniciar sangrías con diagnóstico confirmado y porcentaje de saturación de transferrina cercano a 100 %.
 - 5-7 mL/Kg peso (nunca > 550 mL) por vez, 0.5-2 veces por semana. Reponer líquidos por vía oral o parenteral.
 - medir Hb antes de cada sangría (no permitir que baje de 11-12 g/dL) y ferritinemia cada 4 sangrías.

- ferritinemia diana: 50-100 ug/L. Controlar % saturación de la transferrina si ferritinemia < 500 Ug/L.
- continuar con sangrías de mantenimiento (a intervalos variables para cada paciente).
- Quelación oral o parenteral si imposibilidad/intolerancia sangrías o hemocromatosis juvenil (requiere quelación + sangrías urgentes).

Bibliografía

- Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? Eur J Intern Med. 2016 Sep;33:21-7. PMID: 27346296.
- Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. Br J Haematol. 2016 Dec;175(5):759-770. PMID: 27723100.
- Pietrangelo A. Iron and the liver. Liver Int. 2016 Jan;36 Suppl 1:116-23. PMID: 26725908.
- Isidori A, Borin L, Elli E, Latagliata R, Martino B, Palumbo G, Pilo F, Loscocco F, Visani G, Cianciulli P. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. Blood Rev. 2018 Nov;32(6):473-479. PMID: 29699840.
- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. Br J Haematol. 2018 May;181(3):331-340. PMID: 29672840.
- Brissot P, Troadec MB, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. Transfus Clin Biol. 2019 Feb;26(1):80-88. PMID: 30173950.
- Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman LAK, Bowman AW, Rivera CE. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. J Gen Intern Med. 2018 Dec;33(12):2230-2236. PMID: 30225768.
- Corradini E, Buzzetti E, Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. Mol Aspects Med. 2020 Oct;75:100896. PMID: 32912773-
- Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. N Engl J Med. 2022 Dec 8;387(23):2159-2170. PMID:36477033.

Listado de pruebas de laboratorio



Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

17. Listado de pruebas de laboratorio

- Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.
- Previamente a la obtención de la muestra consultar al laboratorio correspondiente sobre los requerimientos que aseguren la calidad de los resultados.

*	Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Metabolismo del hierro					
	Ferremia	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	% de saturación	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Ferritina sérica	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/4 meses
*	Receptores solubles de transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/ 4 meses
*	Receptores celulares de transferrina	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
*	Protoporfirina libre eritrocitaria	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Hemosiderina	MO	extendido	Temperatura ambiente	Sin restricción
	Sideroblastos	MO	extendido	Temperatura ambiente	Sin restricción
Metabolismo de vitamina B12 y fólico					
	Vitamina B12	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Fólico sérico	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Fólico intraeritrocitario	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
*	Ácido metilmalónico (sérico y urinario)	S P O	Suero 24 hs/aislada	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Homocisteína	SP	EDTA	-20°C (oscuridad)	2 meses (oscuridad)
	Anticuerpos anti factor intrínseco IgG	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Anticuerpos anti células parietales gástricas	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
Hemólisis					
	Reticulocitos	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Haptoglobina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobina libre en plasma	SP	citrate 3,8 %	4-8°C/-20°C	72 hs/1 mes
	Hemopexina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobinuria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
	Hemosiderinuria	O	noche/ mañana	4-8 °C	6 hs
	LDH	SP	suero	4-8°C	24 hs

	Bilirrubina indirecta	SP	suero	4-8°C Oscuridad	24 hs
	Urobilina urinaria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
Mecanismo inmune					
	Prueba de Coombs directa	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Anticuerpos fríos	SP	Toma de muestra y procesamiento a cargo del Servicio de Medicina Transfusional		
	Anticuerpos calientes	SP			
	Prueba de Donath-Landsteiner	SP			
Estudio de hemoglobinas					
	Cuantificación de Hb A2	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Cuantificación de Hb F	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH alcalino	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH ácido	SP	EDTA	4-8°C	4 días
	Prueba de falciformación (ó prueba de <i>sickling</i>)	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
	Prueba de Carrell y Kay (Hb inestables)	SP	EDTA	4-8 °C	4 hs
	Prueba de termolabilidad (Dacie)	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Cuerpos de inclusión (HbH/ cuerpos de Heinz)	SP	EDTA	4-8 °C	3 hs
	Curva de disociación de la oxihemoglobina	SP	Heparina	----	Procesamiento inmediato
	Biología molecular	SP	EDTA	4-8°C/-20°C	4 días /2 meses
Estudios de enzimopatías					
	Test de Brewer	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
	Dosaje enzimático G6PD	SP	EDTA	4-8 °C	72 hs
Estudios de cationes intraeritrocitarios					
*	Sodio intraeritrocitario	SP	Heparina	Temperatura ambiente	Procesamiento inmediato
*	Potasio intraeritrocitario	SP	Heparina	Temperatura ambiente	Procesamiento inmediato
Estudios de trastornos de membrana eritrocitaria					
	Autohemólisis	SP	Heparina	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Prueba de glicerol acidificado	SP	EDTA	Temperatura ambiente	Procesamiento inmediato
	Curvas de fragilidad Osmótica eritrocitaria (basal y diferida)	SP	Heparina	4-8 °C	Procesamiento inmediato

	Fragilidad osmótica eritrocitaria por citometría de flujo	SP	EDTA o heparina	4-8 °C	< 24 hs
	Criohemólisis hipertónica	SP	EDTA o heparina	4-8 °C	<48 hs
	Citometría de flujo (5'EMA)	SP y 6 CN simultáneos	EDTA o heparina	4-8 °C	48 hs
*	Ectacitometría	SP	Heparina	4-8 °C	< 48 hs
*	Electroforesis de proteínas de membrana	SP	Heparina	4-8 °C	< 48 hs
*	Prueba de sensibilidad térmica	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
Estudios para investigar clon HPN					
	Prueba de Ham	SP ABO y Rh conocido	Citrato 3,8 % o EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Prueba de la sucrosa	SP	Citrato 3,8 %	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Citometría de flujo	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs

* Determinación no habitual SP: sangre periférica MO: médula ósea O: orina CN: control normal

- ▶ El paciente no debe haber recibido transfusiones o haber tenido crisis hemolíticas, aplásicas o megaloblásticas cercanas (por lo menos 1 mes antes)
- ▶ El paciente debe tener un adecuado metabolismo del hierro para poder interpretar determinados estudios (p ej.: electroforesis de hemoglobina, resistencia globular osmótica)
- ▶ Las horas de ayuno requeridas dependen de la determinación solicitada.
- ▶ Se debe informar al laboratorio medicación recibida, especialmente si es relevante para la interpretación de las pruebas (pe: hierro, corticoides)
- ▶ Si se sospecha de una eritropatía hereditaria, es aconsejable el estudio simultáneo de padres u otros familiares directos cercanos.