

# Anemias: Epidemiología, Fisiología, Diagnóstico y Tratamiento. La anemia en el adulto mayor. ¿Una crisis en la salud pública?

**Dr. Leonardo Feldman**

*Profesor UNICEN  
Jefe Servicio de Trasplante de Medula Ósea-  
Fundación Favaloro*



**CONFERENCIA**

HEMATOLOGIA, Vol. 15 N° 2: 35-42  
Julio-Octubre, 2011

La anemia es una condición frecuente, particularmente en mujeres jóvenes y en la población geriátrica. La definición de ésta, históricamente ha sido de un considerable interés epidemiológico para la salud pública, más significativo aún, en los países en vías de desarrollo.

Recientemente, un número importante de estudios sugiere que la anemia puede estar asociada a una evolución desfavorable en varios desórdenes clínicos<sup>1-2-3</sup>. En la mayoría de éstos la definición de anemia usada es la sugerida por un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente hace 40 años<sup>4</sup>. Los valores límites inferiores propuestos fueron: Hemoglobina (Hb) <12.0g/dL en mujeres y <13.0 g/dL para hombres. Estudios realizados con distintas bases de datos muestran diferencias en los valores medios de Hb para sus poblaciones, proponiendo distintos límites inferiores de la concentración de Hb como indicador de anemia. (En ambos géneros, distintos grupos etarios y étnicos)<sup>5</sup>. Si bien las diferentes propuestas para el límite inferior normal pueden ser pequeñas, su aplicación en la práctica clínica está lejos de ser trivial. Por ejemplo, asumiendo una distribución normal de los datos, si se considera el valor de corte propuesto por Jandl<sup>6</sup> de 14.2 gr/dL, un varón adulto con una concentración de Hemoglobina de 13g/dL, que no se considera anémico según los parámetros de la OMS, estaría en el 0.01% inferior de la distribución de hemoglobina. Desde otro punto de vista, si tomamos como correctos los valores de la OMS, el valor de corte dado por Jandl clasificaría como anémicos al 22% de los hombres sanos.

Existen actualmente al menos dos bases de datos disponibles de la población general en EEUU: NHANES-III (NA) (The third US National Health and Nutrition examination Survey) y Scripps-Kaiser

Database (SK), ambas basadas en estudios poblacionales que tuvieron en cuenta aspectos raciales, etarios y de género, aunque con diferentes criterios de exclusión. La metodología aplicada permitió estimar la concentración de Hb sobre la cual están incluidos entre el 95 ó el 97.55% de los sujetos normales<sup>7-8</sup>.

La importancia de contar con valores mínimos, ésto es el valor con el cual una persona tiene solo un 5% de chances de estar en un rango normal, se incrementó en los últimos años a partir del conocimiento del valor pronóstico de la anemia en diferentes patologías: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, prediálisis y diálisis, enfermedades oncológicas sin y con tratamiento QT<sup>2-9-10</sup>. En cada una de las especialidades se trató de determinar la concentración mínima de Hb por debajo de la cual debería intentarse la corrección y cuáles son los rangos de valores óptimos para mantener la mejor evolución. La corrección de la anemia por lo tanto, conlleva conocer cuál es el valor mínimo para los diferentes sexos, edades y razas, ya que la determinación terapéutica implica riesgos y costos: transfusión, estimulantes de eritropoyesis (de los que se ha sugerido pueden estimular el crecimiento tumoral en ciertos tipos de cáncer sólidos) y hierro parenteral y por otro lado, valores más elevados de Hb pueden resultar en complicaciones, especialmente en enfermedades cardiovasculares<sup>1-2-9</sup>.

De acuerdo a los resultados obtenidos por nosotros en un número de casos comparable a los de SK y NA para varones y mujeres blancos entre 18 y 69 años (10.000 donantes voluntarios de sangre), sugerimos que una concentración de Hb por debajo de 13.0 g/dL en varones entre 20 y 69 años tendrían solamente 5% de chances de tener un valor normal, el valor correspondiente para mujeres entre 20 y 69 años debería ser de 11.7 g/dL.

El estudio comprende una población seleccionada con pocas posibilidades de presentar comorbilidades<sup>11</sup>. Por lo tanto, es metodológicamente diferente al SK y NA, siendo su objetivo determinar el valor normal de Hb. Por otro lado, no incluye personas arias donde es más probable la presencia de patologías concurrentes. De acuerdo a los estudios previos de Guralnik<sup>12</sup> se demostró la presencia de anemia en 11.0% de hombres y 10.2% de mujeres mayores de 65 años. El estudio que presentamos no tiene las características de ser una representación nacional, sin embargo, creemos que tiene el valor numérico suficiente para usar estos datos y definir anemia en este grupo etario en Argentina. Estos valores nos sirvieron para estudios comparativos con poblaciones originarias (aborígenes) del gran Chaco<sup>13</sup>.

La anemia es el más común de los desórdenes hematológicos, el 20% de los ingresos hospitalarios de las personas mayores son debido a anemia. La deficiencia de hierro es probablemente la alteración hematológica más frecuente afectando aproximadamente el 30% de la población mundial, la probabilidad de presentar anemia por deficiencia de hierro se incrementa a un 60% en embarazadas y 80% en mujeres con hipermenorrea. Debe señalarse que el 75% de todas las anemias hospitalarias son causadas por deficiencia de hierro (IDA) o anemia de los procesos crónicos (ACD) (siglas en inglés por uso frecuente).

¿Qué tan buenas son nuestras herramientas para el diagnóstico de los diferentes tipos de anemias? Para un diagnóstico óptimo puede ser útil la combinación de la probabilidad, la morfología y el razonamiento fisiológico. Estas tres estrategias de razonamiento no son excluyentes y en efecto, están firmemente entrelazadas en el camino del estudio para el diagnóstico clínico. Para el hematólogo, el examen del extendido de sangre en general, provee una información única relevante diagnóstica en solo un 4-6% de los casos, pero como ayuda adicional puede llegar al diagnóstico de otro 25% de casos con desórdenes hematológicos. Los índices también están asociados a muchos falsos positivos y falsos negativos, por lo tanto el camino tradicional está lejos de ser infalible para el correcto diagnóstico de la anemia, especialmente por el hecho de que al hematólogo, un porcentaje importante de pacientes anémicos llega medicado con hierro, fólculo y vit.B12. Seguramente, la utilización de todos los elementos disponibles podrá acercar el diagnóstico en aquellas zonas grises.

Una efectiva marcha diagnóstica podría comenzar con una pregunta: ¿Tiene el paciente una anemia por alteración del metabolismo del hierro u otro tipo de anemia?

En la mayoría de los casos el camino al diagnóstico va a depender si se excluye o no la IDA y

ACD. Existen numerosas propuestas para clasificar las anemias, personalmente sugiero primariamente el recuento reticulocitario para dos grandes divisiones: **1- Defectos en la producción (Hipo regenerativas)** y **2- Acelerada destrucción o pérdidas agudas (Regenerativas)**. En las primeras el VCM cobra importancia en el diagnóstico diferencial.

**Anemias Hipo regenerativas o Arregenerativas: solo se describirán los nuevos hallazgos fisiológicos o alteraciones nuevas:** Se sospechan cuando los reticulocitos son < de 50 x 10 a la 9 /L (% de Ret x N° de GR).

Las más frecuentes son las anemias por deficiencias. Un marcador de utilidad como se dijo previamente es el VCM que va a indicar tanto un defecto de la maduración nuclear o un defecto en la síntesis de Hb. En el primero de los casos existe un impedimento en la división celular con una concentración de Hb intracelular normal que se logra en un menor número de divisiones resultando en macrocitosis. En el segundo la serie roja inmadura se divide más veces durante el proceso de la baja producción de Hb resultando en microcitosis (Razonamiento Fisiológico) -IDA continua siendo la causa mas frecuente de microcitosis, solo se menciona en el manuscrito que el progreso en el conocimiento sobre el metabolismo del hierro ha llevado al reconocimiento de formas genéticas de anemia por deficiencia de hierro. De éstas, entre otras, dos entidades recientemente descritas merecen una mención:

**1) -Mutaciones en los genes que codifican para las proteínas DMT-1,** codificada por el gen SLC11A2 localizado en el cromosoma 12, que actúan en la absorción y en el transporte intracelular de hierro a nivel de los microsomas en el citoplasma de los eritroblastos. Cuando se afecta la función, el hierro en el duodeno continúa absorbiéndose. Por el hemo de la dieta (2/3 del hierro absorbido) por lo tanto, en humanos es afectada la utilización y no la absorción llevando a una anemia microcítica hipocrómica severa por deficiencia de hierro con incremento de los depósitos, especialmente en el hígado. Llamativamente, en los casos descriptos la saturación es alta con ferritinas normales, es autosómica recesiva y se presenta desde el nacimiento<sup>14</sup>.

**2) -Mutaciones en el gen Tmprss6 -/-** que codifica Matriptasa-2 producen una anemia severa por deficiencia de hierro. Se reduce la expresión de ferroporfina con altos niveles de Hefcidina, proteína central en el metabolismo del hierro. Matriptasa 2 es una proteasa de transmembrana supresora de la expresión del gen de la hepcidina vía hemojuvelina hepática. La mutación produce Anemia por Deficiencia de Hierro Refractaria al Tratamiento con Hierro (IRIDA por las siglas en Inglés). Comienza desde el nacimiento, es

moderada a severa con baja saturación de la transferrina y altos niveles de Hefcidina. En adultos el diagnóstico diferencial con ACD podría ser dificultoso, el tratamiento con hierro oral es inefectivo<sup>15</sup>.

**ACD:** Es la segunda forma de anemia en prevalencia luego de la IDA. Es hallada típicamente en pacientes con diferentes tipos de procesos infecciosos (virales, bacterianos, parasitarios, fúngicos), en pacientes con cáncer o en desórdenes autoinmunes, entre otros. Se observa frecuentemente en recipientes de trasplantes de órganos sólidos que desarrollan rechazo crónico. Los recientes avances en nuestro conocimiento del metabolismo y regulación del hierro, así como de la función y secreción de EPO, han profundizado la comprensión de la patología fisiológica de este tipo de anemia. En las enfermedades inflamatorias, citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  son secretadas en conjunto con los lipopolisacáridos bacterianos. Estos mediadores inducen la producción de hepcidina por el hígado, la que inhibe la absorción duodenal de hierro y la liberación de éste por los macrófagos. Además, se produce una regulación en menos de la Ferroportina y finalmente, no llega hierro a los progenitores eritropoyéticos, la producción de GR es restringida en hierro asemejándose a una verdadera deficiencia. En estos pacientes, la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides se ve inhibida por INF- $\alpha$ 1,-  $\beta$ 1,- $\gamma$ 1, TNF- $\alpha$ . La IL1 y el INF $\gamma$  parecen ser los inhibidores más potentes entre las citoquinas inflamatorias. Se ha demostrado *in vitro* que IL1 y TNF $\alpha$  producen una inhibición directa de la expresión del gen y del receptor de la EPO, llevando a una disminución de la proliferación y un incremento de la apoptosis eritroide. Estudios epidemiológicos mostraron que la deficiencia de vitamina D en personas mayores se asoció a ACD. El tratamiento con esta vitamina podría disminuir el mecanismo inflamatorio productor de anemia, a través de suprimir la mediación de IL 6 / Hefcidina o la supresión de la expresión de HIF-1, mediando en la regulación negativa de hepcidina<sup>16</sup>. Otros caminos al tratamiento de la ACD se dirigen a disminuir la producción de Hefcidina vía anticuerpos dirigidos al receptor IL 6 (tocilizumab) o con antagonistas directos o indirectos. Relacionada a este tipo de anemia es la que se asocia a la **Insuficiencia Renal Crónica:** La EPO es secretada principalmente por los riñones en respuesta a la hipoxia, su acción sobre los progenitores eritroides induce un rápido incremento en la producción de GR. En la falla renal la producción de EPO decrece gradualmente y se produce una anemia arregenerativa normocítica. Los niveles de EPO se mantienen adecuados hasta que el clearance disminuye de 30 ml/min. En este momento es muy importante conocer los mecanismos de producción de

EPO por los Factores Inducidos por Hipoxia (HIF por las siglas en Ingles) Los dos factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 son los mediadores claves de la adaptación celular y se hallan extensamente expresados en las condiciones de hipoxia sistémica o regional. La eritropoyetina (EPO) es el prototipo de un gen regulado por el oxígeno, que parece ser específicamente regulado por HIF-2. En las lesiones renales agudas, la regulación positiva del HIF, sea por detección de una hipoxia endógena, sea después de una intervención farmacológica, confiere protección a los tejidos, Por otro lado, la activación del sistema HIF sobreviene en los cánceres sólidos, más particularmente en el cáncer del riñón, y es capaz de favorecer el crecimiento del tumor por mecanismos similares a los que confieren protección a los tejidos no tumorales. HIF es, por este hecho, también un *target* para un tratamiento anticanceroso.

## EL HIF Y LA REGULACIÓN DE LA EPO

Diversas pruebas indican que es HIF-2 $\alpha$ , más que HIF-1 $\alpha$ , el más importante para la regulación de la EPO. De manera interesante, ha podido demostrarse que el HIF-2 $\alpha$  es necesario para la activación del gen de la EPO en condiciones fisiológicas normóxicas con el fin de mantener un hematocrito normal.

Un estudio reciente ha mencionado la existencia de una ganancia de las mutaciones funcionales del gen HIF-2 $\alpha$ , que conduce a una policitemia congénita<sup>17</sup>.

Investigaciones sugirieron que la activación farmacológica de HIF podría mejorar considerablemente la producción extra renal de EPO en los pacientes en hemodiálisis crónica, indicando que es una disregulación del mecanismo de detección del oxígeno la que provocaría la anemia renal más que una reducción de la capacidad de producción de la hormona. Todo lo anterior puede ser de utilidad para reconocer y entender las características de una patología descrita recientemente como síndrome Cardio Renal Anémico (CRAS por siglas en Ingles)

## EL HIF EN CUANTO TARGET TERAPÉUTICO POTENCIAL

En términos de estimulación, las aproximaciones actuales reposan sobre las necesidades de los PHD del HIF, en oxoglutarato y en hierro que son los cofactores esenciales para la hidroxilación y la desestabilización del HIF. Los análogos de  $\alpha$ -ketoglutarato y los quelantes del hierro (deferroxamine, deferasirox) podrían pues ser utilizados para inhibir la actividad

de los PHD e impedir así la degradación del HIF en condiciones de normoxemia.

Las principales ventajas de utilizar como *target* a HIF residen en el gran número de genes, *target* inducidos por este mecanismo de regulación mayor sensible al oxígeno. Estos genes incluyen a la EPO, la hemoxigenasa-1 ((HO-1) y el VEGF.

Los métodos utilizados para realizar la activación de la vía HIF comprenden la hipoxia sistémica, el cloruro de cobalto, los quelantes del hierro y un análogo 2-oxoglutarato que inhiben a las prolilhidroxilasas del HIF. El último grupo de inductores farmacológicos del HIF reviste un significativo interés en clínica. Estos compuestos pueden principalmente ser administrados tanto por la vía oral como por vía parenteral, y ya existen en curso ensayos clínicos con el fin de comprobar su capacidad para tratar diversos tipos de anemia estimulando la producción endógena de EPO<sup>18</sup>.

Por supuesto, lo anterior es solo una aproximación a las nuevas nociones fisiológicas de algunas anemias hipo regenerativas, existiendo dentro de este grupo algunos casos complejos o grises como la infiltración o fibrosis medular en sus primeras etapas y algunos tipos de Síndromes Mielodisplásticos.

**Anemias Regenerativas:** Son definidas cuando presentan un elevado recuento reticulocitario (>100 x 10 a la 9/L), resultado de un incremento en la destrucción (hemólisis) o hemorragia. Solo se mencionarán algunas, y de éstas, los conceptos nuevos que creo son de relevancia. Las Anemias Hemolíticas pueden ser secundarias a un mecanismo INMUNE (anticuerpo dependiente) con lisis celular, con o sin activación del complemento. Las hemólisis NO INMUNES se clasifican en congénitas o adquiridas. Brevemente, **las congénitas** incluyen: los defectos de membrana (esferocitosis SH, eliptocitosis EH, acantocitosis, estomatocitosis), anomalías específicas de la Hb (Hb SS, Hb C, Hb H, otras Hb Inestables y algunas Talasemias), deficiencias de enzimas eritrocitarias (G6PD, Piruvato Kinasa); y **las adquiridas:** pueden ocurrir como efecto secundario de drogas, tóxicos, o por un déficit de Fosfatidil Inositol Glucosil Transferasa ( Hemoglobinuria Paroxística Nocturna) o como resultado de la fragmentación de los GR en la microcirculación. También son observadas en caso de hiperesplenismo. Algunas de éstas merecen especial interés por nuevos conocimientos fisiológicos y su interrelación con otros aspectos de la Hematología (Hemorreología – Trombosis). Por ejemplo, recientemente se ha sugerido que iones nitrato dentro de los eritrocitos pueden ser reducidos a Oxido Nítrico (ON) por la deoxihemoglobina con una reacción máxima a una saturación de oxígeno del 50%. Por lo tanto, un aumento en la generación del ON se produce a medida que los GR entran en regiones de relativa hipoxia,

parecería que la relación ON / Hb tendría una función central en controlar el flujo sanguíneo por vasodilatación. En la **enfermedad por HbSS** la comunidad académica en general acepta que la severidad de la patología está inversamente relacionada con los niveles de Hb fetal. Pero se sugiere que son necesarios altos niveles >25% para obtener beneficios mayores a través de efectos en la polimerización de Hb intracelular. Varias drogas han demostrado producir incrementos en la Hb F. Probablemente, la combinación de varias de éstas podría robustecer el efecto sobre la Hb F. Últimamente, se propuso que algunas de las manifestaciones clínicas (hipertensión pulmonar, úlceras en miembros, y posiblemente el STROKE) se relacionan con la deficiencia de ON producida por Hb libre que actuaría como un scavenger de ON. Esta hipótesis sugiere que un tratamiento con ON o estimulantes de ON (Sildenafil) para dilatar la vasculatura, disminuiría el atrapamiento celular y la polimerización de la HbSS, y podría ser usado eventualmente en la clínica en un futuro<sup>19</sup>. De todas formas no debemos olvidar que el único tratamiento curativo en la actualidad sigue siendo el Trasplante de Medula Ósea (TMO). Continuando con aspectos fisiopatológicos novedosos, otras alteraciones con interrelación de hemólisis e hipercoagulabilidad son la **β talasemia intermedia y mayor**, en las que por alteraciones oxidativas a nivel de la membrana se induce la presencia de fosfatidil serina en la parte externa de la bicapa lipídica, que estimularía la producción de trombosis. Es importante señalar que uno de los hallazgos sobresalientes en estos pacientes, transfusión dependientes, fue la utilización de quelantes del hierro. Especialmente el desarrollo de los quelantes orales que facilitan la adherencia al tratamiento de la sobrecarga de hierro, factor fundamental para mejorar la calidad y aumentar la sobrevida, junto con otros avances en los métodos de transfusión y el reconocimiento de posibles complicaciones (TRALI, enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión, reacciones hemolíticas). El manejo multidisciplinario (Endocrinología, metabolismo óseo, diabetes, etc.) ha logrado incrementar las posibilidades de que los niños talasémicos lleguen a la edad adulta. Se espera que nuevos avances mejoren aun más la sobrevida y la calidad de ésta, no solo en términos del TMO y la terapia génica, sino con otros tratamientos (agonistas o estimulantes de la producción de Hepcidina). **Desordenes de la membrana del Glóbulo Rojo:** Desde el clásico esquema de membrana del GR (Lux-Palek)<sup>20</sup>, en los últimos años se ha producido una catarata de nuevos descubrimientos de proteínas y funciones. Uno de ellos ha sido el descubrimiento de los "Rafts" ( balsas) lipídicos. Son micro dominios invaginados de membrana resistentes a detergentes, ricos en es-



tingolipidos y colesterol. Estos tienen una alta densidad de algunas proteínas, fosfatidil inositol (unido a proteína), stomatin y flotillin-1 y -2. Brevemente, podemos dividir las proteínas de membrana en **-Proteínas del esqueleto:** cadenas de espectrina (Sp),  $\alpha$  y  $\beta$  heterodímeros, proteína 4.1 y actina, que se organizan como un enrejado hexagonal proporcionando resistencia y elasticidad. Los heterodímeros de Sp se encuentran unidos en la cola a un complejo formado por la proteína 4.1, actina, aducína, tropomiosina, tropomodulina para formar tetrámeros u oligómeros. **-Proteínas de transmembrana:** la más importante es la llamada Banda 3, organizada en diferentes dominios funcionales: **1-** anclaje del esqueleto vía Ankirina (N-Terminal), **2-** el intercambio de cloro/bicarbonato y una función crítica en el transporte de dióxido de carbono desde los tejidos al pulmón (C-Terminal). Las proteínas de transmembrana presentan en la parte externa glicanos que forman parte de los antígenos de grupos sanguíneos. Algunos de éstos (Rh, Kell, Duffy) tienen proteínas que interactúan con el citoesqueleto. **-Proteínas de unión:** unen el esqueleto a las proteínas de transmembrana. La principal es la Ankirina, que une Sp a Banda 3 y al complejo Rh. Además, la proteína 4.2 contribuye al complejo Banda 3 en el que intervienen las Glicoforinas, p55, y grupos sanguíneos <sup>21</sup>. El estudio de las membranas se ha complejizado a partir de los estudios proteómicos, un término general que describe la expresión proteica por espectrometría de masa (MS). Los GR maduros no tienen núcleo ni organelas, ni aparatos de transcripción / traslación, llevando al método proteómico como el de elección para la determinación más sensible de las proteínas globulares. Quizás lo más excitante e informativo será los estudios que ayuden a desentrañar la relación dinámica entre el GR y su medio ambiente. El método continúa brindando información sobre enfermedades sistémicas, sugiriendo que el GR podría ser un espejo de éstas, al menos, para investigaciones sobre nuevos tratamientos, epidemiología, y marcador de factores de riesgo para enfermedades tan variadas como: esquizofrenia, cáncer, síndromes metabólicos, y enfermedades cardiovasculares. Este método está lejos actualmente de ser usado en la práctica <sup>22</sup>. Desde el punto de vista clínico, los desórdenes genéticos de la membrana del GR se caracterizan por más o menos compensada hemólisis, con un amplio espectro de severidad. El cuadro clínico es el típico de la anemia hemolítica (palidez, ictericia, anemia, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia, hipohaptoglobina) y sus complicaciones (litiasis vesicular, y eventual sobrecarga de hierro). El cuadro hematológico sobresaliente es la presencia de células hiperdensas, las alteraciones morfológicas "típicas" en la serie roja, alteraciones

de la deformabilidad y/o hidratación de los eritrocitos. La Ectacitometría con gradiente osmótico es probablemente el método más sensible para el diagnóstico. El estudio de las proteínas de membrana por SDS PAGE o geles no denaturalizantes puede ser una llave para diagnosticar con más precisión casos complejos. Otro procedimiento que cobra importancia es la pérdida de cationes monovalentes para caracterizar las estomatocitosis. Este último es un test muy especializado no del todo estandarizado. El tratamiento de SH y EH es generalmente sintomático, desde observación al tratamiento de las complicaciones: crisis aplásicas y hemolíticas (generalmente desencadenadas por virus y autolimitadas), megaloblastosis, y litiasis vesicular, entre las más importantes. Las transfusiones en algunos casos son necesarias, así como el uso de EPO y, por último, puede ser requerida la esplenectomía total o parcial. Esta última suele ser un puente en casos severos, en pacientes menores de 5 años. La esplenectomía no es una decisión fácil y debería indicarse en casos severos, y una vez descartada las hemólisis por cuadros de estomatocitosis donde está contraindicada, pues lleva inevitablemente a cuadros graves tromboembólicos. En general la clasificación actual divide las alteraciones de membrana en: **1) Desórdenes genéticos que afectan las propiedades mecánicas de los GR:** Esferocitosis Hereditaria (SH) y Eliptocitosis Hereditaria (EH), con su variante más grave Piroipoikilocitosis (HPP), y más leve Ovalocitosis del sudeste asiático. En la **SH**, la fragilidad mecánica se produce por una reducción del área de superficie en relación al volumen, por pérdida de membrana. La alteración primaria es debida a defectos cuantitativos o cualitativos de una o varias proteínas. Los genes involucrados en la herencia autosómica dominante de HS Típica (la mayoría) y por orden de frecuencia son: mutaciones de Ankirina, mutaciones de Banda 3 y  $\beta$  espectrina (Defecto Vertical)<sup>21-23</sup>. En nuestro país en los estudios realizados por nuestro grupo observamos frecuencias semejantes <sup>24</sup>. Entre los estudios de laboratorio recordemos que la fragilidad osmótica incubada es el "gold standard". Sin embargo, es de pobre sensibilidad y un 20% de casos son perdidos del diagnóstico. Los tests de criohemólisis y del glicerol son poco específicos, y la citometría de flujo de eosina -5-maleimide unida al eritrocito puede reflejar los niveles de proteínas integrales y Banda 3. En la **EH** las proteínas afectadas son  $\alpha$  y  $\beta$  espectrina, proteína 4.1, y glicoforina C. Las alteraciones de espectrina provocan diferentes grados de deficiencia en la unión Dímero-Dímero en el síndrome EH/HPP y los defectos en Proteína 4.1 alteran la unión Espectrina- Actina (Defecto Horizontal). Es importante señalar la gran heterogeneidad clínica de este síndrome, aún en miem-

bros de una misma familia. Parte de esta variabilidad es atribuida a alelos modificadores como  $\alpha$  LELI<sup>25-26-27-28</sup>. **2) Desórdenes genéticos que afectan la pérdida de cationes monovalentes. Denominados estomatocitosis, en general, morfológicamente:** Solo se nombran algunos: **1-** Pseudohiperkalemia Familiar (FP), **2 -** Estomatocitosis Hereditaria con Deshidratación (DHS) y Sobrehidratada (OHS), **3-** Criohidrocitosis Hereditaria, **4-** Estomatocitosis y Macrotrombocitemia. Lo más importante es señalar que el diagnóstico de certeza es complejo. Los cuadros son en general leves, pero ante la presencia de estomatocitos debería evitarse la esplenectomía la que podría ser catastrófica<sup>29</sup>.

- **Anemias Hemolíticas no Inmunes Adquiridas.**  
**Hemoglobinúria Paroxística Nocturna (HPN):** Es causada por un déficit en Fosfatidil Inositol Glucosiltransferasa (codificado por el gen PIG\_A). Esta enzima asegura la correcta unión de las proteínas tipo III a la membrana, a través de un anclaje GPI (glucosil fosfatidil inositol). Muchas proteínas de superficie de la línea hematopoyética son dependientes de este mecanismo. Al menos dos son responsables de la protección de la lisis por complemento: CD 59 (protectasa) y CD 55. El complejo final del complemento C5b-C6-C7-C8 normalmente interactúa con C9 para formar el complejo de ataque a la membrana, creando poros por lisis. Los GR son altamente dependientes porque ellos fisiológicamente transportan complemento en la membrana. Además, por la ausencia de proteínas tipo III en las células hematopoyéticas no solo los GR pierden CD59 y CD55. También los linfocitos, monocitos y neutrófilos pierden CD56 y CD57, ambas están unidas por anclaje GPI lo que demuestra que la HPN es una alteración primaria clonal de la stem cell. Por lo tanto, a pesar de los tratamientos con inhibidores de complemento (Eculizumab)<sup>30</sup>, el único tratamiento curativo es el TMO.  
**Desordenes microangiopáticos:** Un acercamiento diagnóstico y eventualmente terapéutico es siguiendo un razonamiento fisiopatológico. La presencia o ausencia de la metalo proteasa (Adamts 13), que es responsable del clivaje de multímeros del Factor von Willebrand, puede dividir dos grandes grupos de microangiopatías. **1)** Si la proteasa está ausente o disminuida: Alta sospecha de **PTT. a)** ¿Se detecta un inhibidor? Si: **PTT no familiar, adquirida por Anticuerpos:** desórdenes autoinmunes o por drogas (ticlopidina, ciclosporina, citostáticos) o infecciones. **b)** Inhibidor ausente: **PTT Congénita/Familiar. 2)** ¿La proteasa esta presente? A) **SUH** Diarrea + (Clásico), 90% de los casos causados por infección por bacterias productoras de toxina shiga o shiga-like (Verotoxina), como la E coli enterohemorrágica y menos frecuentemente Streptococcus pneumoniae. B) Sin Diarrea: **SUH** Idiopático, atípico (SUHa). Recientemente se ha

demostrado que existe una regulación aberrante de la amplificación C3 convertasa de la vía alternativa del complemento, que predispone a la enfermedad. Se identificaron alteraciones moleculares en el 50% de los casos: Deficiencia o factor H mutante 30%, Cofactor de Proteína de Membrana (MCP, CD 46) en 10%, Factor I del complemento 10%, auto anticuerpos contra Factor H 10% Deficiencia DAF o asociado a enfermedades o tratamiento, neoplasia, bacteriano, viral (HIV), embarazo (HELLP), drogas (Ciclosporina), TMO. La comprensión de las bases moleculares tiene importancia pronóstica y terapéutica, ya que el intercambio plasmático, la terapia inmunosupresora, y el trasplante renal son influenciados por el tipo de mutación que porta el paciente. En poco tiempo seguramente, nosotros podremos conocer con exactitud que paciente se beneficiará con intercambio plasmático o inmunosupresión intensiva (anti CD20), el uso de inhibidores del complemento (eculizumab), trasplante renal o hepato-renal. Desde el punto de vista práctico pocos laboratorios pueden realizar los ensayos previamente descriptos suficientemente rápidos y el clínico debe realizar el diagnóstico e iniciar el tratamiento sin esta información<sup>31-31b</sup>. **Anemias Hemolíticas Inmunes:** Solo mencionaré, dada la frecuencia cada vez mayor de pacientes trasplantados, que puede llegar a la consulta el *Síndrome del Linfocito Pasajero*: Este ha sido atribuido a la producción de anticuerpos por la proliferación de linfocitos presentes en los vasos sanguíneos del órgano trasplantado o en la infusión de stem cells. Este fenómeno se describió principalmente en los trasplantes de órganos sólidos (Riñón, Hígado, Corazón). Lo remarcable, es que pocos linfocitos son capaces de proliferar lo suficiente para producir la cantidad de anticuerpos necesarios para causar hemólisis en los GR de los receptores dentro de las pocas semanas del trasplante<sup>32</sup>. **El Final del Camino. La Anemia en los adultos mayores, un desafío para el hematólogo:** Usando la definición de la OMS y de acuerdo a los estudios epidemiológicos NHANES III, entre el 10 y el 30% de las personas mayores de 75 años presenta anemia. Por lo tanto, éste es un capítulo importante para el Hematólogo y deberíamos hacernos algunas preguntas: **1-** ¿La definición de anemia debería cambiar con la edad? **2-** ¿La definición debería ser fisiológica y no estadística? **3-** ¿Debería realizarse una distinción entre anemia mínima y aquella severa? y si es así, ¿Cuál es el límite? Varios estudios han mostrado una disminución de la performance física y mental en pacientes de edad avanzada anémicos. Quizás, el mayor significado de la anemia en estos pacientes es un incremento de la mortalidad en aquellos con otras condiciones de comorbilidad, especialmente en pacientes con falla cardíaca<sup>9</sup>. Por otro lado, algunos

estudios mostraron mejoría de la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia renal tratados con EPO. Sin embargo, varias investigaciones mostraron una mala evolución de estos pacientes en ambos extremos de los valores de Hb, bajos y altos. En estos últimos, una posible explicación es un aumento de la viscosidad y eventos trombóticos. Por último, se observó, que inclusive una mínima anemia, que la mayoría de los hematólogos tenderían a ignorar, se asocia a un aumento de morbimortalidad. Por lo tanto, la corrección de ésta podría ser una buena opción. Identificar la causa de anemia en pacientes añosos con numerosas comorbilidades y polifarmacia es frecuentemente complicado y muchas veces imposible. Con respecto a la etiología se vale señalar que las principales causas son: Anemia por pérdidas/Deficiencias nutricionales: 34%, Asociada a Enfermedades Crónicas: 32% y Anemia no explicada o no diagnosticada (Anemia Idiopática del Envejecimiento) (UA): 34%<sup>33</sup>. Los pacientes con UA son claramente Hipoproliferativos, pero no encuadran estrictamente en ninguna categoría de causa de anemia reconocida. Se ha dado importancia a algunos mecanismos que incluyen: hipogonadismo, alteraciones numéricas y funcionales de la stem cell y progenitores eritroides, presencia de un MDS temprano, bajos niveles de EPO (posiblemente por falta de sensibilidad a la hipoxia). La hipótesis de un estado inflamatorio crónico con la edad (incremento de IL-6 y aumento de hepcidina) no pudo ser probada. Más aun, en un trabajo reciente, la hepcidina no se correlacionó con marcadores de inflamación y no se observó elevada comparada con controles, sugiriendo otros mecanismos con efectos similares como regulación directa de la ferroportina por mediadores inflamatorios<sup>34</sup>. Por lo tanto, la UA es un problema no resuelto. Como podemos ver, la anemia se relaciona con diversas patologías, tratamientos y mecanismos fisiopatológicos, estos últimos son fundamentales al momento de entender estas complejas interacciones. El Hematólogo, a través de un estudio adecuado de la anemia puede llegar al diagnóstico de enfermedades consideradas habitualmente patrimonio de otras especialidades y prestar ayuda para el adecuado tratamiento integral de los pacientes. Por lo anterior y dada la implicancia en salud pública, las sociedades científicas y grupos de estudio implicados en la hematología, deberían estimular el desarrollo y la difusión del conocimiento de los desórdenes eritrocitarios, no solo para los colegas sino también fomentando el requerimiento de la consulta a la población en general.

## BIBLIOGRAFIA

- Carson J L and Adamson J W. Iron Deficiency and Heart Disease: Ironclad Evidence?. *Hematology* 2010; 348-350
- Henry D H. Parenteral Iron Therapy in Cancer-Associated Anemia: *Hematology*. 2010; 351-356.
- Ezekowitz JA, Mc Alister FA, Amstrongs PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 223-225.
- Blanc B, Finch C A, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser*. 1968; 405: 1-40
- Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006; 107: 1747-1750-
- Jandl J H. *Blood*. Boston, MA, **Little, Brown and Company** 1996.
- Hollowell JG, Van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C. Hematological and iron-related analytes: reference data for persons aged 1 year, and over: United States 1988-94. *Vital Health Stat*. 2005; 11: 1-156.
- Cheng CK, Chan J, et al. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol*. 2004; 10: 42-53.
- Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak G. The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization: ANCHOR Study. *Circulation* 2006; 113: 2713-2723.
- Puente D, Colorio C, Ratto R, Descalzo M, Rossi A, Perea F, Diez M, Forastiero R, Tabares M, Favaloro L, Pombo G, and Feldman L.- "Clinical Implications of Anemia in Heart Failure (HF) Patients (pts)". *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 3776.
- Feldman L, Salamone H, Rodriguez E. Estudio Epidemiológico -valores de Hemoglobina en 10000 donantes voluntarios de sangre-Trabajo en preparación
- Guralnik J, Eisenstaedt R, 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.
- Ferrer JE, Galligan D, Esteban E, Rey V, Murua A, Gutierrez S, Gonzalez L, Thakuri M; Feldman L, Poiez B, Jonson C. Hantavirus infection in people inhabiting a highly endemic region of the Gran Chaco territory, Paraguay: association with *Trypanosoma cruzi* infection, epidemiological features and haematological characteristics. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97: 269-80
- Iolascon A, d'Apolito M, Servadeo V. Microcytic anemia and hepatic iron overload in a child with compound heterozygous mutations in DMT1 (SCL11A2). *Blood* 2006; 107: 349-354.
- Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory-iron-deficiency anemia (IRIDA), *Nat Genet* 2008; 40: 569-571.
- Peristein Ts, Pande R, Berliner N, Vanasse G J. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in sub groups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood* 2011; 117: 2800-2806.
- Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS et al. A gain of function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N Engl J Med*, 2008; 358 (2): 162-8.
- Wiecek A, Piecha G, Ignacy W et al. Pharmacological stabilization of HIF increases hemoglobin concentration in anemic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 20 (suppl 5), 195, 6-4, 2005
- Schechter AN- Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*: 2008; 112: 3927-3938
- Lux, SE & Palek J (1995) Disorders of the red cell membrane. *Blood: Principles and Practice of Hematology* (ed. by R I. Handin, S. E. Lux and T, P Stossel) pp 1701-1818. **Lippincott**. Philadelphia.

21. Mohandas N, Gallagher PJ. Red cell membrane: past, present, and future. **Blood**; 112: 3939-3948
22. Prabakaran S, Wengenroth M, Lockstone HE, et al. 2-D-DIGE analysis of liver and red blood cells provides further evidence for oxidative stress in schizophrenia. **J Proteome Res** 2007; 6: 141-149
23. Gallagher PJ. Red cell membrane disorders. **Hematology** 2005; 13-18.
24. Feldman L, Drelichman D, Basack N, RoDriguez E, Freigeiro D, Aversa L. Management of Hereditary Spherocytosis in a Public Health Care Provider in a Developing Country. **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2005; 106: 3752
25. Eber S, Lux S, ( 2004) Hereditary Spherocytosis-Seminars in **Hematology** 41: 118-141
26. Garbarz M, Feldman L, Lecomte MC, Boivin P Dhermy D. Molecular basis of Spectrin TANDIL, a shortened beta spectrin variant Associated with hereditary elliptocytosis. **Blood** 1991); 78 -326
27. Garvarz M, Boulanger I, Pedroni S, Lecomte M, Boivin C, Feldman L, Dhermy D. (1992) Spectrin Beta Tandil a novel beta chain variant associated with hereditary elliptocytosis is due to a deletional frameshift mutation in the beta spectrin gen.(1992) **Blood**; 80.1066-1073
28. Feldman L, Marick T, Cerone S, Sansinanea A, Lecomte M, Dhermy D, Boivin P. (1992) Estudio clínico y bioquímico de 9 pacientes con eliptocitosis hereditaria. **Medicina** 52: 109-115.
29. Jais X, Hill J, Cynober T. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Followingsplenectomy in a patient with dehydrated hereditary stomatocytosis. **Hemoglobin** 2003; 27: 139-147.
30. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**. 2008; 111: 1840-1847
31. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood** 2008; 112 : 11-18 (ASH 50<sup>th</sup> anniversary review).
- 31b. NorisM, Remuzzi G. Atypical Hemolytic- Uremic Syndrome (Review). **N Engl J Med**. 2009; 361: 1676-1687
32. Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. **Semin Hematol** 2005; 42: 145-155.
33. Guralnic JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the Elderly: A Public Health Crisis in Hematology. **Hematology** 2005: 528-532.
34. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli, Patel K V, Sun K, Woodman RC Andrews NC, Cotter RJ, Ganz T, Nemeth E, Longo L. Proinflammatory state, hepcidin and anemia in older persons, **Blood** 2010; 115: 3810-3816.