

REVISIÓN

Aproximación al diagnóstico y tratamiento del paciente adulto con anemia

Approach to the diagnosis and treatment of the adult patient with anemia

Dr. Juan Maradei^{1, 2}  • Dra. Vanesa Castanó¹ 

Recibido: 2020 febrero 10/ Aceptado: 2020 febrero 28/ Publicado *online*: 2020 marzo 02
©El autor(es) 2020 por Revista del Hospital "Dr. Emilio Ferreyra". Este artículo es de acceso abierto.

Palabras clave

- Anemia
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Adultos

Keywords

- Anemia
- Diagnosis
- Therapy
- Adults

Resumen

Introducción: la anemia es el trastorno hematológico más frecuente en la práctica clínica. La literatura para el diagnóstico y tratamiento de las anemias puede resultar extensa, poco práctica y difícil de aplicar al paciente individual, lo que motiva la presentación de esta revisión, de carácter fundamentalmente práctico y sucinto.

Desarrollo: la anemia se define por la disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre. El volumen corpuscular medio, como dato básico que acompaña a todo hemograma, es clave para la clasificación inicial de las anemias. La correlación con la historia clínica será mandatoria para definir la etiología de la anemia, dirigir la solicitud de estudios específicos si fuesen necesarios, comenzar el tratamiento o bien derivar al hematólogo oportunamente.

Conclusiones: revisamos el estudio y tratamiento de las anemias, destacando aquellos aspectos *sine qua non* para el trabajo clínico cotidiano.

Abstract

Introduction: Anemia is the most common blood disorder in clinical practice. Literature regarding the diagnosis and treatment of anemias may result extensive, unpractical and cumbersome when translating to individual clinical patients and all these reasons motivates the nature of this practical and succinct review.

Main text: Anemia is defined by a low blood hemoglobin level. Mean corpuscular volume, as a pivotal datum found in each blood count report, is key for the initial classification of anemias. Correlating basic laboratory data within the broader clinical context is mandatory to define the etiology of anemia, ordering specific studies, starting the treatment or consulting to a hematologist.

Conclusions: We reviewed the study and treatment of anemias, highlighting those "must know" aspects for the daily work of the clinician.

✉ Juan Maradei • maradeijuan@hotmail.com

¹Servicio de hematología, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

²Departamento de Docencia e Investigación, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La anemia es el trastorno hematológico más frecuente en la práctica clínica. La prevalencia mundial en la población general es del 24,8%, lo que indicaría que aproximadamente 1620 millones de personas presentan anemia anualmente [1].

La anemia puede causar morbilidad si no es tratada y frecuentemente puede ser el signo de alarma de una enfermedad subyacente potencialmente grave

Existen grupos de riesgo como son los niños, adolescentes, embarazadas y la población añosa. Los pacientes internados son otro grupo de riesgo. Se estima que uno de cada tres pacientes internados presentan anemia y esto se relaciona con mayor riesgo de mortalidad y reinternaciones [2].

La anemia puede cursar oligosintomática, ser un hallazgo incidental en un análisis de laboratorio rutina o bien puede manifestarse con síntomas graves como debilidad extrema, disnea o hipotensión arterial.

Habitualmente el médico general se encuentra con una literatura para el estudio y tratamiento de las anemias que puede resultar demasiado extensa, poco práctica y/o difícil de trasladar al paciente individual.

El objetivo de esta revisión es brindar información esencial y práctica que permita al médico clínico definir y tipificar las anemias, comenzar el tratamiento y/o derivar al hematólogo de manera oportuna.

DEFINICIÓN

La anemia puede definirse como la disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para la edad, sexo, hábitat y estado fisiológico. En la práctica, esto se traduce a una Hb <12 g/dl en mujeres, <13 gr/dl en hombres y <11 gr/dl en embarazadas [3]. De acuerdo a la concentración de Hb puede categorizarse en leve cuando esta es >11 gr/dl, moderada entre 11 y 8 gr/dl y grave <8 gr/dl.

DIAGNÓSTICO

El estudio de todo paciente con anemia comienza con un interrogatorio minucioso, sigue con un examen físico detallado y culmina con la evaluación de la analítica básica. En la **tabla 1** se resumen los síntomas y signos más comunes del paciente anémico. Los exámenes de laboratorio básicos incluyen el hemograma completo, recuento de reticulocitos, perfil de hierro (i.e., ferremia, transferrinemia, saturación de transferrina y ferritina sérica), eritrosedimentación, hepatograma, función renal, perfil tiroideo, LDH, haptoglobina sérica y el frotis de sangre periférica, este último resorte del hematólogo.

Tabla 1 Manifestaciones clínicas de la anemia

Síntomas generales
Palidez
Decaimiento
Anorexia
Manifestaciones circulatorias
Taquicardia
Hipotensión arterial
Manifestaciones neuromusculares
Cefalea
Sensación de mareo y vértigo
Disminución de la capacidad de concentración
Cansancio precoz
Dolor muscular
Manifestaciones respiratorias
Disnea
Otras manifestaciones
Hipersensibilidad al frío
Náuseas

CLASIFICACIONES Y PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS

Los parámetros hematimétricos son una serie de variables que se informan en el hemograma, siendo determinados directamente por el contador hematológico o indirectamente mediante cálculos. Estos, junto con algunas determinaciones séricas (p. ej., dosaje de hierro), permiten tipificar la anemia y orientar la causa (**Tabla 2**).

Existen en la literatura diferentes clasificaciones para la anemia, como p. ej., congénitas vs. adquiridas, regenerativas vs. hiporregenerativas (de acuerdo a la respuesta reticulocitaria), pero probablemente la más útil y difundida es la que se basa en el valor del volumen corpuscular medio (VCM). De esta manera, pueden delinarse 3 subgrupos: anemias microcíticas (VCM <80 fl), normocíticas (VCM 80-100 fl) y macrocíticas (VCM >100 fl). En la práctica, el uso de esta clasificación favorece una mejor orientación diagnóstica, y a una direccionalidad clínica ordenada respecto a la solicitud de estudios etiológicos específicos.

Anemias microcíticas (VCM <80 fl)

Las anemias microcíticas se caracterizan por la presencia de glóbulos rojos más pequeños de lo normal, lo cual se debe a la disminución de la producción de hemoglobina, el principal componente de los eritrocitos.

Las causas de este tipo de anemia se resumen a la anemia ferropénica (AF), talasemias, anemia de la inflamación (AI) o de los trastornos crónicos, y anemia sideroblástica (AS) [4].

Citar este artículo

Tabla 2 Valores de referencia y parámetros de mayor utilidad para el estudio de las anemias en la práctica diaria

Parámetro	VN Hombres	VN Mujeres	Utilidad
Recuento de glóbulos rojos	5,4 millones/ μ l	4,8 millones/ μ l	Todas las anemias
Hematocrito	40-47%	37-42%	Todas las anemias
Hemoglobina	14-16 gr/dl	12-14 gr/dl	Todas las anemias
VCM	80-98 fl	80-98 fl	Todas las anemias
HCM	27-32 pg	27-32 pg	AF
CHCM	30-38 g/dl	30-38 g/dl	AF, AH
ADE	11,5 -14,5%	11,5 -14,5%	AF, talasemias, AI, AM
Ferremia	50 -160 μ g/dl	40-150 μ g/dl	AF
Transferrina	170 a 370 mg/dl	170 a 370 mg/dl	AF
CTFH	50-180 μ g/d	50-180 μ g/d	AF, AS
Porcentaje de saturación de transferrina	20-50%	20-50%	AF, AS
Ferritina	28-365 ng/ml	6-159 ng/ml	AF
LDH	190 - 390 UI/l	190 - 390 UI/l	AH, MAT
Haptoglobina	41 - 165 mg/dl	41 - 165 mg/dl	AH
Dosaje de vitamina B12	200 - 900 pg/ml	200 - 900 pg/ml	AM
Dosaje de ácido fólico	2,7 - 17,0 ng/ml	2,7- 17,0 ng/ml	AM
Recuento absoluto de reticulocitos	30 -100 $10^3/\mu$ l	30 -100 $10^3/\mu$ l	AH, MAT, AI

VN valor normal, VCM volumen corpuscular medio, HCM hemoglobina corpuscular media, CHCM concentración de hemoglobina corpuscular media, ADE amplitud de distribución eritrocitaria, CTFH capacidad total de fijación del hierro, AF anemia ferropénica, AH anemia hemolítica, AI anemia de la inflamación, AM anemia macrocítica, AS anemia sideroblástica, MAT microangiopatía trombótica.

Ante una anemia microcítica, la primer conducta es la solicitud del perfil de hierro para descartar una AF. En la AF, la ferremia, saturación de transferrina y la ferritina se encuentran disminuídas. La transferrina, por el contrario, suele estar elevada o ser normal. Cuando el perfil de hierro no es compatible con AF, es mandatoria la solicitud de una electroforesis de Hb para descartar talasemias. Ayudan a la sospecha de este diagnóstico un VCM aún más pequeño (<70 fl) que en las ferropenias, un recuento de glóbulos rojos por encima de lo normal o pseudopoliglobulia, una amplitud de distribución eritrocitaria normal y un recuento aumentado de reticulocitos, todo esto sumado a antecedentes de anemia en uno o más familiares. Como se mencionó previamente, el diagnóstico de talasemia se confirma con la electroforesis de Hb (i.e., concentración elevada de hemoglobinas A2 y fetal). Descartadas la ferropenia y las talasemias, debe sospecharse AI, ya que hasta 30% de estas son microcíticas. Característicamente, la AI es una anemia moderada (Hb promedio de 9-10 gr/dl) y la transferrina suele ser normal a baja, lo que permite diferenciarla de la AF (v. más adelante) (Tabla 3) [5]. Por último, descartadas las tres entidades previas, debe considerarse la AS. La AS que cursa con microcitosis es rara y pertenece al campo de la pediatría. Eventualmente, puede presentarse en la adolescencia. En este caso la consulta con el hematólogo es pertinente.

Por ser los principales exponentes de estas anemias, describiremos brevemente a la AF y a las talasemias.

Anemia ferropénica

Es la anemia más frecuente en el adulto [4]. Puede ser producto de una baja ingesta de hierro (dietas vegetarianas estrictas), malabsorción de hierro en el tubo digestivo (p. ej., enfermedad celiaca, resección de estómago o intestino), incremento de las necesidades (p. ej., embarazo, infancia), pérdidas de sangre en algún punto del organismo (p. ej., sangrado menstrual, sangrado digestivo) o a la combinación de algunas de estas causas.

La causa que lleva a la ferropenia debe ser investigada y tratada, concomitantemente se inicie la ferrotterapia. Solo excepcionalmente estará justificada la no intervención médica (p. ej., negativa del paciente, balance riesgo beneficio desfavorable).

El tratamiento consiste en la ferrotterapia, para lo cual la vía oral es de elección. Se comercializan comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fumarato, etc.), los cuales en general contienen 60 mg de hierro elemental por comprimido). La dosis es de 60 a 120 mg de hierro elemental por día tomado lejos de las comidas, junto con ácido ascórbico (jugos de cítricos) para favorecer su absorción. La administración intramuscular (hierro dextrán de bajo peso molecular al 5%, ampollas con 100 mg de hierro elemental) está actualmente en desuso debido a que la absorción del hierro es errática y provoca dolor al ser inyectada. Se prescribe una dosis de una ampolla, hasta tres veces por semana. El hierro intravenoso se indica cuando hay intolerancia oral al hierro, en cuadros malabsortivos, cuando se requiera una rápida corrección de la anemia o bien el componente ferropénico es profundo, independientemente de la gravedad

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas (modificado de [5])

Parámetros	Anemia							
	AF	AI	B-TL	A-TL	AS	IRIDA	AI + AF	TL + AF
Ferremia	D	N/D	N	N	A	D	D	D
CTFH	A	N/D	N	N	N/D	N/A	N/A	A
% sat. TF	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Ferritina sérica	D	A	N	N	A	N	N/A	D
RsTF	A	N	A	A	A	N/A	A	A
PPL	A	N	N	N	N	N	A	N/A
HbA2	N/D	N	A	N/D	N	N	N/D	N/D
HbF	N	N	N/A	N	N	N	N	A/N/D
Hemosiderina en MO	D	N/A	N	N	A	D	D	D
Prueba terapéutica	+	-	-	-	-	-	-/+	-/+

A aumentado, N normal, D disminuido, AF anemia ferropénica, AI anemia de la inflamación, B-TL beta talasemia heterocigota, A-TL alfa talasemia, AS anemia sideroblástica, IRIDA iron refractory iron deficiency anemia (anemia por deficiencia de hierro refractaria a la administración de hierro), CTFH capacidad total de fijación del hierro, % sat. TF porcentaje de saturación de la transferrina, RsTF receptor soluble de transferrina, PPLE protoporfirina libre eritrocitaria, HbA2 hemoglobina A2, HbF hemoglobina F, MO médula ósea.

de la anemia. La desventaja de esta modalidad es la necesidad de concurrir al hospital para recibir la infusión del hierro, y el elevado costo. Los pacientes con antecedentes de alergias medicamentosas o asma deben recibir premedicación, entre ellos antihistamínicos y esteroides.

Para el cálculo de la dosis de hierro intravenoso que necesita el paciente se aplica a menudo la fórmula de Ganzoni [6]:

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = \text{peso (kg)} \times [\text{Hb deseada (g/dl)} - \text{Hb actual (g/dl)}] \times 2,4 + 500^*$$

Hasta 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 13 g/dl y el depósito hierro igual a 15 mg/kg peso corporal. Por encima de 35 kg de peso corporal la Hb objetivo es de 15 g/dl y el cálculo del depósito hierro se asume que es de 500 mg (*).

Se espera que la AF corrija los valores e índices eritrocitarios según un orden cronológico. A los 2-4 días aumenta la hemoglobina corpuscular media (HCM) reticulocitaria; antes de la primera semana mejoran los síntomas, a la semana (sexto día en las personas jóvenes; octavo día en los ancianos) aparece el pico reticulocitario; a las 3-4 semanas mejoran los valores de Hb (aumento de al menos 1 gr/dl); a los 2-3 meses mejoran los índices eritrocitarios (i.e., aumenta el VCM y la HCM); entre las 3 y 12 semanas aparece una doble población eritrocitaria (microcítica en descenso, normocítica en ascenso) evidenciable en el frotis o histograma de glóbulos rojos; finalmente, a los 4 meses corrigen totalmente los valores de Hb e índices eritrocitarios.

En lo que respecta al tratamiento de mantenimiento, una vez corregidos los valores de Hb e índices eritrocitarios, se continuará el tratamiento medicamentoso a dosis más bajas durante aproximadamente 3 meses a fin de replecionar los depósitos de hierro (medible por la ferritina). A posteriori se suspenderá el tratamiento y controlarán las recaídas.

Síndromes talasémicos

Las talasemias son un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas, cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias de las cadenas de globina. Cada talasemia recibe el nombre de la cadena que deja de sintetizarse. Las más comunes son la β -talasemia, α -talasemia y $\beta\delta$ -talasemia. La forma más frecuente en Argentina es la β -talasemia menor, aunque su distribución es muy irregular. Son trastornos hereditarios con un patrón de herencia autosómica dominante. Es relevante el diagnóstico del paciente con talasemia (incluso las formas asintomáticas o con muy poca expresividad clínica), con el objeto de realizar un adecuado consejo genético y prevenir la aparición de casos graves de la misma [7].

En las talasemias leves suele prescribirse ácido fólico a dosis de 1 a 5 mg por día, no necesariamente de manera continua, aunque sí ante situaciones de estrés como cirugías, embarazo, etc. Debe evitarse el tratamiento con hierro a menos que se encuentre una ferropenia asociada como puede suceder en la infancia o durante el embarazo. Las talasemias moderadas y mayores suelen ser resorte del especialista y pueden requerir transfusiones, esplenectomía, quelantes del hierro, eritropoyetina y trasplante de médula ósea en casos muy severos. Una de las intervenciones más útiles en las talasemias es el estudio de los familiares y el consejo genético para evitar que nazca un niño con un tipo de talasemia severa.

Anemias macrocíticas (VCM >100 fl)

Las anemias macrocíticas tienen en común eritrocitos que son de un tamaño mayor que el normal.

El primer desafío en el estudio de estas anemias es diferenciar las megaloblásticas (i. e., déficit de vitamina B12, folato o ambas) de las no megaloblásticas. En esta circunstancia, la solicitud de un frotis al hematólogo es de vital importancia. El hematólogo podrá determinar los rasgos típicos megaloblásticos y orientar al clínico al respecto.

El dosaje sérico de vitamina B12 y/ o de ácido fólico (sérico y eritrocitario), homocisteína y ácido metilmalónico sérico pueden colaborar al diagnóstico sin la intervención del hematólogo. Debe considerarse que estas determinaciones tienen falsos positivos y negativos, por lo que deben interpretarse con cautela.

En la **tabla 4** se resumen las principales características de laboratorio para diferenciar el déficit de vitamina B12 del déficit de folato [8]. En ausencia de estos déficits vitamínicos, el diagnóstico es de anemia macrocítica no megaloblástica. La regla de las 4H es de utilidad para identificar las principales causas relacionadas a esta anemia: alcoholismo, hipotiroidismo, hemólisis y hepatopatías. A estos nos gustaría agregar los síndromes mielodisplásicos y los fármacos. Por lo tanto, es mandatorio contar con perfil tiroideo, LDH, bilirrubina y hepatograma cuando se sospechen algunas de estas etiologías.

Otros datos que pueden colaborar al diagnóstico surgen de la historia clínica. El antecedente de enolismo orienta a un déficit de folato; el veganismo a un déficit alimentario de vitamina B12; la presencia de hipotiroidismo, vitiligo y diabetes tipo 1 orienta a una anemia perniciosa por déficit de vitamina B12 (**Tabla 5**) [8]. En el examen físico, el déficit de vitamina B12 puede cursar con alteraciones sensitivas y motoras en los miembros inferiores (i.e., mielopatía funicular). En los casos en que no se disponga de dosajes ni de posibilidad de acceso al hematólogo (p. ej., lugares remotos), puede indicarse una prueba terapéutica con vitamina B12 subcutánea, a una dosis de 2 µg por día y valorarse la respuesta reticulocitaria a los 7-10 días. Si se comprueba un aumento de la Hb y de los reticulocitos, se confirma el déficit de vitamina B12; caso contrario, se repetirá la prueba agregando 200 µg de ácido fólico subcutáneo por día. Si a los 7-10 días hay respuesta terapéutica se confirma el déficit de folato. Caso contrario, se tratará de una anemia no megaloblástica [9].

Cuando se sospeche una anemia perniciosa (déficit de vitamina B12 relacionada con gastritis atrófica autoinmune), es conveniente solicitar estudios específicos como endoscopia digestiva alta con biopsia de mucosa gástrica, yeyuno e íleon terminal, factor intrínseco en secreciones gástricas y anticuerpos antifactor intrínseco y anticélulas parietales gástricas en suero.

Respecto al tratamiento, en el caso de deficiencia de vitamina B12 este se basa en las inyecciones intramusculares de hidroxocobalamina. La dosis es de 1000 µg por día, intramuscular por una semana y luego mensualmente. Se espera una respuesta reticulocitaria en 3 a 5 días. En 10 días aumenta la Hg, con una resolución completa esperada a los 2 meses. La reversión de las manifestaciones neurológicas pueden ser más lentas. La dosis de mantenimiento es de 1000 µg por mes. En pacientes con gastrectomía total o resección extensa de íleon el tratamiento es de por vida. Existen en el mercado comprimidos sublinguales de 1 mg de vitamina B12 que podrían reemplazar a las inyecciones intramusculares.

En la deficiencia de folatos se indica ácido fólico en dosis de 1 a 5 mg por día, por vía oral. En pacientes con malabsorción se administrará por vía parenteral. Para prevenir recaídas el tratamiento debe continuarse por al menos dos años. Antes de iniciar el tratamiento con folatos debe descartarse deficiencia de vitamina B12 para no empeorar el cuadro neurológico. Si coexiste con déficit de vitamina B12, se corregirá este último en primera instancia.

Anemias normocíticas (VCM 80-100 fl)

Las anemias normocíticas son aquellas donde el tamaño de los glóbulos rojos es similar al habitual. Se pueden clasificar en regenerativas y arregenerativas de acuerdo a la respuesta reticulocitaria:

- Regenerativas o con reticulocitosis: aparecen después de una hemorragia aguda y en todas las entidades que producen una anemia hemolítica.
- Arregenerativas o sin reticulocitosis: en ausencia de otras citopenias, deben considerarse causas infecciosas, inflamatorias (fase inicial) o efecto secundario a fármacos; cuando se asocian con otras citopenias, adenopatías o esplenomegalia debiera considerarse la coexistencia con trastornos oncohematológicos primarios o invasión medular por un tumor sólido (**Fig. 1**) [10].

La anemia de los trastornos crónicos o "anemia de la inflamación" es la causa más frecuente.

Anemia de la inflamación (AI)

Es una anemia generalmente leve, a veces moderada, normocítica, que se instala en el contexto de patologías autoinmunes (p. ej., artritis reumatoidea), infecciosas (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida) o neoplásicas. El común denominador es el componente inflamatorio.

En ocasiones es microcítica y debe hacerse el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica. La relación de receptor soluble de transferrina (sTFR) sobre el logaritmo de la ferritina se ha propuesto como un elemento de utilidad en el diagnóstico de la AI y en especial para diferenciarla de la AF o evaluar la coexistencia de ambas. Una relación <1 se considera asociada a AI, mientras que si es >2 sugiere

Tabla 4 Determinaciones útiles para la discriminación entre la anemia por déficit de vitamina B12 y por deficiencia de folato (modificado de [8])

Parámetro	Deficiencia de vitamina B12	Deficiencia de folato
Vitamina B12 sérica	D	N
Holotranscobalamina sérica	D	N
Folato sérico	N/ A	D
Folato eritrocitario	N/ D	D
AMM en suero/orina	A	N
Homocisteína sérica	A	A
FIGLU en orina	N	A

D disminuido, N normal, A aumentado, AMM ácido metilmalónico, FIGLU ácido formiminoglutámico.

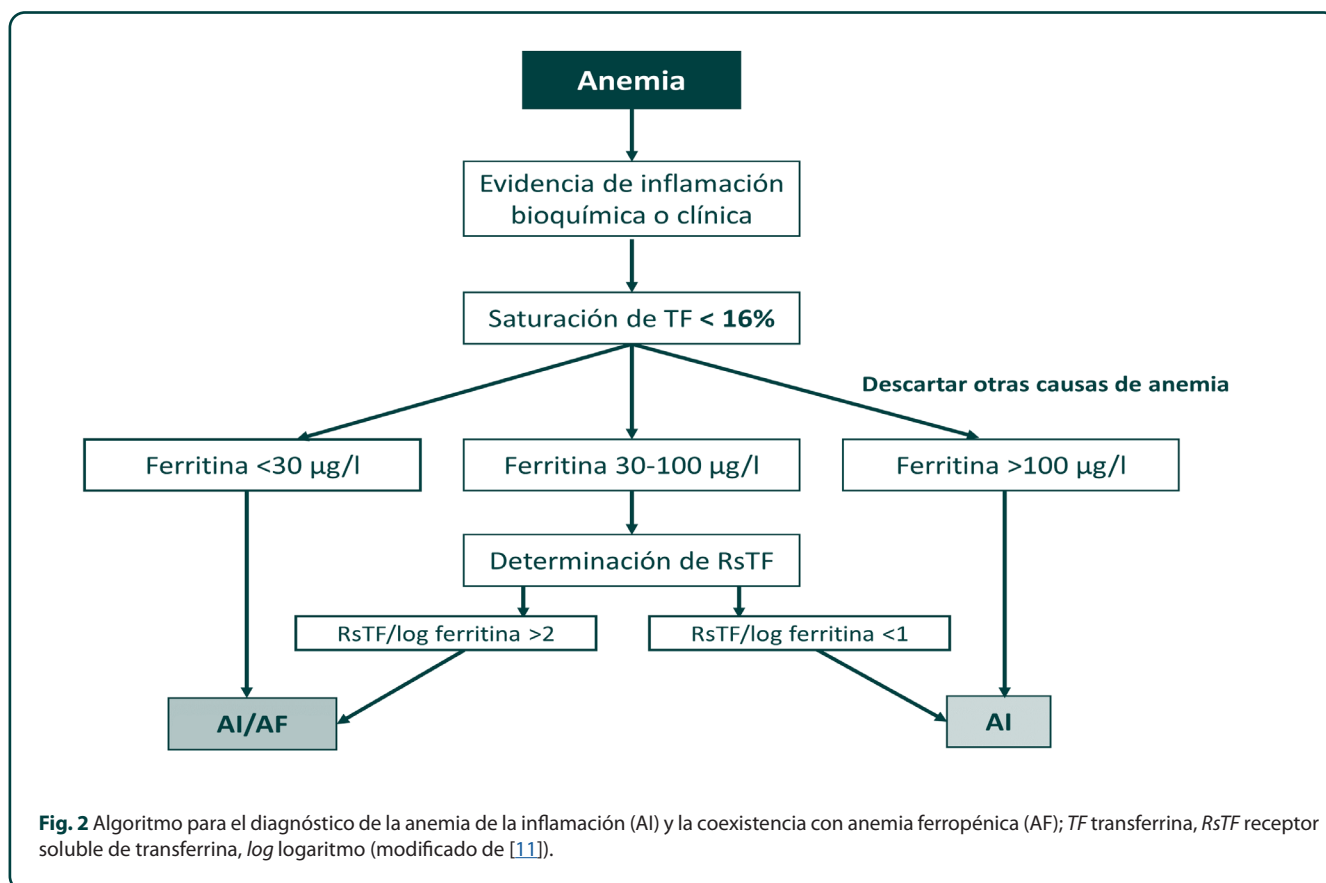
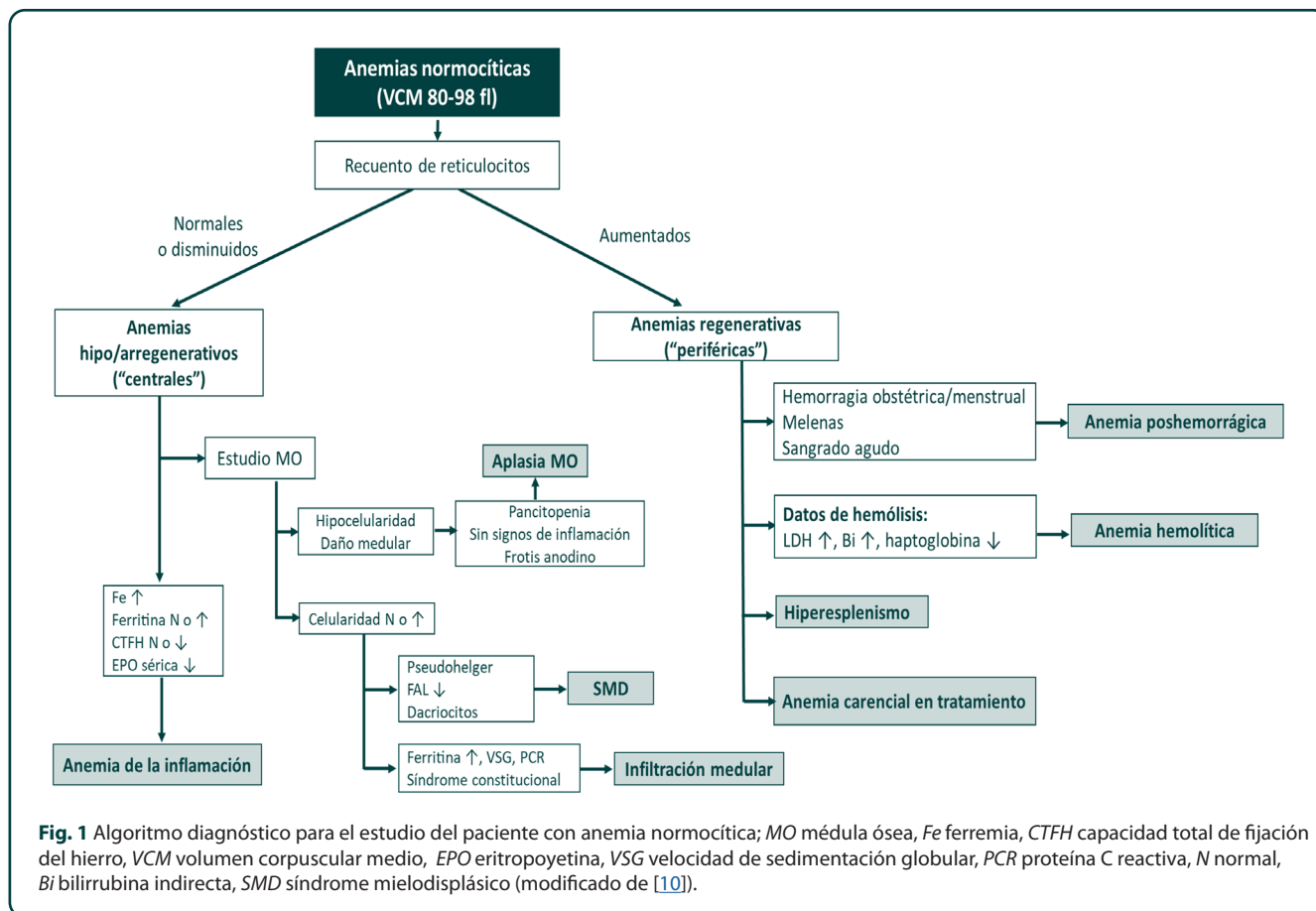
Tabla 5 Principales causas de anemia megaloblástica (modificado de [8])

Niños	Aporte insuficiente Malabsorción (p. ej., enfermedad celíaca) Parasitosis (p. ej., <i>Diphyllobothrium latum</i> en la deficiencia de vitamina B12) Genéticas
Embarazadas	Aumento de la demanda Aporte insuficiente Malabsorción y parasitosis Utilización de medicamentos (p. ej., trimetoprima/sulfametoxazol) Vegetarianismo estricto (p. ej., deficiencia de vitamina B12)
Adultos	Aporte insuficiente (p. ej., déficit de folatos) Interferencia metabólica (p. ej., medicamentos, quimioterapia) Anemia perniciosa (déficit de folatos/ vitamina B12) Consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones (déficit de vitamina B12) Enfermedades crónicas y cirugías del aparato digestivo Parasitosis
Adultos añosos	Aporte insuficiente (p. ej., deficiencia de folato) Gastritis crónica atrófica (deficiencia de vitamina B12 por carencia de factor intrínseco)

sugiere ferropenia con o sin AI [11] (Fig. 2). El diagnóstico de la AI habitualmente es de exclusión, siendo en algunas oportunidades sugerido por un perfil de hierro típico ("secuestro del hierro") que combina una anemia moderada (Hb entre 8 y 10 gr/dl), VCM, ferremia y transferrina normales o disminuídas, y una ferritina normal o elevada (v. **Tabla 3**). Cuando la ferritina es menor de 100 a 200 µg/dl debe considerarse coexistencia con ferropenia.

Respecto al tratamiento, generalmente la AI es una anemia bien tolerada que no requiere corrección, especialmente si los factores que contribuyen a la misma pueden revertirse. No obstante, en algunos casos puede ser severa afectando el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes (p. ej., anemia del paciente oncológico). En la artritis reumatoidea, la intensidad de la anemia se correlaciona con la actividad y la duración de la enfermedad. El tratamiento óptimo es la corrección de la enfermedad subyacente, lo cual puede ser dificultoso o incluso imposible en algunos casos.

Por ello, si la anemia es sintomática o severa, se requiere un tratamiento dirigido específicamente para la misma. En este contexto puede utilizarse el hierro intravenoso en caso de ferropenia funcional ("secuestro"); la eritropoyetina se utiliza en dosis bajas (4000 UI dos a tres veces por semana) en los pacientes con enfermedad renal crónica y en dosis elevadas (40000-60000 UI por semana) en los enfermos oncológicos recibiendo quimioterapia y en los síndromes mielodisplásicos.



Anemias hemolíticas (AH)

En este grupo de anemias el daño de la célula roja es ocasionado por factores internos a la misma o bien, extrínsecos, y se caracterizan clínicamente por presentar un síndrome hemolítico leve a moderado que puede instaurarse de forma aguda, subaguda o crónica. Aunque es un grupo muy heterogéneo, a efectos prácticos pueden considerarse dos grandes subgrupos: las que tienen una patogenia inmune (destrucción por anticuerpos) y aquellas en las que el daño es ocasionado por un mecanismo no inmunológico. Pueden clasificarse en congénitas vs. adquiridas y extracorpúsculares vs. intracorpúsculares de acuerdo a si la causa se encuentra dentro del hematíe o fuera de él (Fig. 3) [12].

Clínicamente se presentan con un síndrome hemolítico, caracterizado por palidez, mareos, hipotensión arterial, ictericia, esplenomegalia, escalofríos, fiebre, dolor abdominal y lumbar.

En el laboratorio se destaca una anemia leve a moderada, que puede ser severa en las crisis agudas, un VCM normal a aumentado, hiperbilirrubinemia a predominio de la bilirrubina indirecta, aumento de la LDH y del recuento de reticulocitos, haptoglobina disminuida y hemoglobinuria. En el frotis se observará esferocitosis, macrocitosis y esquistocitos.

Ante un paciente con síndrome hemolítico es de vital importancia precisar el tiempo de evolución de la anemia para determinar si se trata de un trastorno agudo o crónico. Seguidamente, el test más útil es la prueba de Coombs directa (i.e., prueba de antiglobulina directa o PAD). En caso de ser positivo el diagnóstico es de AH autoinmune, aunque algunas raras veces la PAD puede ser negativa y no descarta esta entidad. La PAD permite determinar que la anemia es producida por anticuerpos y/ o actividad del complemento .

La AH autoinmune puede clasificarse, de acuerdo a los anticuerpos circulantes, según sea por anticuerpos calientes o por anticuerpos fríos. Los anticuerpos calientes son del tipo IgG, con temperatura de actividad óptima de 37 °C y producen hemólisis extravascular. Los anticuerpos fríos son del tipo IgM, con actividad a baja temperatura y producen hemólisis intravascular. Más raramente, un tercer tipo de anticuerpo puede producir hemólisis por medio una hemolisina igG bifásica (anticuerpo de Donath y Landsteiner).

En lo que respecta a la etiología, el 50% de las AH autoinmunes por anticuerpos calientes son idiopáticas, mientras que el resto pueden ser secundarias a enfermedades oncohematológicas, principalmente síndromes linfoproliferativos; también pueden ser secundaria a enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico, o bien relacionadas a fármacos.

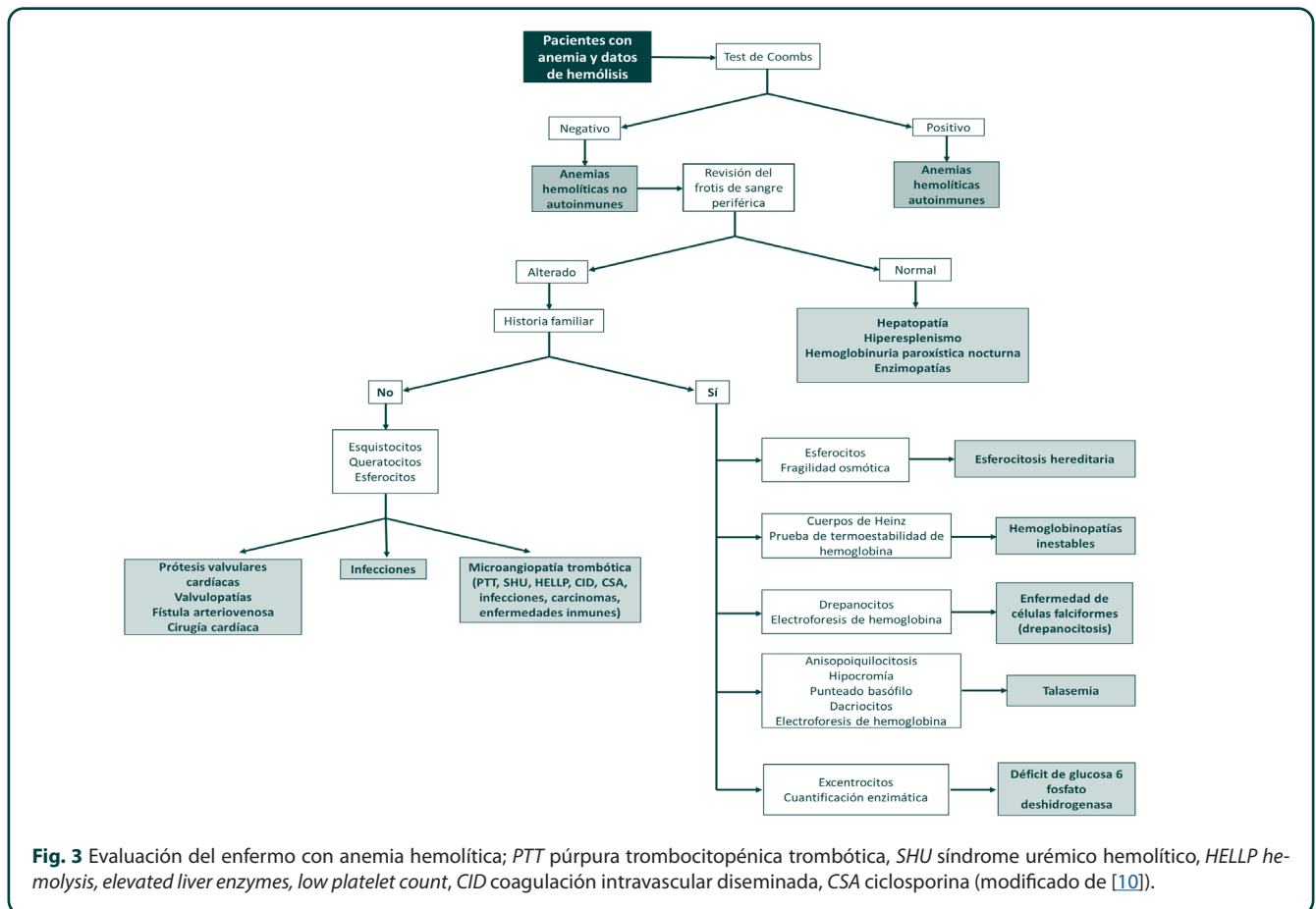


Fig. 3 Evaluación del enfermo con anemia hemolítica; PTT púrpura trombocitopénica trombótica, SHU síndrome urémico hemolítico, HELLP hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, CID coagulación intravascular diseminada, CSA ciclosporina (modificado de [10]).

Las anemias por anticuerpos fríos son más raras. En niños, suelen ser secundarias a infecciones como p. ej., el virus de *Epstein Barr* o *Mycoplasma Pneumoniae*. En adultos a menudo son idiopáticas o secundarias a enfermedades oncohematológicas de base (Fig. 3) [12].

Respecto al manejo, las AH autoinmunes suelen presentarse en forma de un cuadro agudo con amenaza para la vida, por lo que el paciente a menudo requiere hospitalización y en ocasiones transfusiones de sangre. Una vez realizado el diagnóstico de esta anemia, el objetivo inicial es detener el proceso hemolítico lo antes posible, de preferencia en un servicio de hematología, o con el apoyo del hematólogo. Si la anemia no presenta riesgo para la vida o disfunciones orgánicas y no presenta cambios significativos en evaluaciones seriadas, debe evitarse la transfusión de sangre.

En todos los casos es recomendable la administración de suplementos de ácido fólico para prevenir la deficiencia de folatos secundaria a la hemólisis crónica. Debe evaluarse de forma individualizada la administración de suplementos de calcio y potasio.

El tratamiento específico de las AH autoinmunes varía según el tipo de autoanticuerpo presente y el carácter idiopático o secundario de la enfermedad.

En la anemia por anticuerpos calientes, el tratamiento de elección son los esteroides en dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metprednisona, hasta lograr una respuesta hematológica adecuada, para luego descenderlos muy lentamente para evitar recaídas. En recaídos o refractarios pueden utilizarse otros inmunosupresores como la ciclosporina, azatioprina, o ciclofosfamida, entre otros. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, el cual ha mostrado buenos resultados y pudiera considerarse de segunda línea luego de los esteroides. La esplenectomía es una alternativa válida, pero se asocia a infecciones, sangrado posoperatorio y trombosis venosa profunda [13]. Por otra parte, las anemias por anticuerpos fríos no suelen responder satisfactoriamente a los esteroides. El rituximab se asocia con algún grado de respuesta, mientras que en otros casos la plasmaféresis puede ser de utilidad. El eculizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad del componente C5 del complemento, se está utilizando actualmente en casos severos y refractarios, con resultados alentadores.

La causa de base debe investigarse y siempre que sea posible tratarse en aquellos casos en que la AH autoinmune sea secundaria. Algunas de estas anemias son transitorias y resuelven espontáneamente; las causas infecciosas pueden remitir con el tratamiento de la infección.

Las AH crónicas como las membranopatías y enzimopatías son resorte del hematólogo y exceden el carácter general de esta revisión.

Anemias hemolíticas microangiopáticas

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de entidades que se caracterizan por presentar una anemia hemolítica microangiopática (con los típicos esquistocitos en el frotis de sangre periférica), trombocitopenia y compromiso multiorgánico, de intensidad variable. La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SHU) son las entidades más importantes de MAT, y sin el tratamiento adecuado se asocian a una elevada morbimortalidad. Existen otras causas secundarias menos frecuentes como las asociadas a fármacos, glomerulonefritis, enfermedades sistémicas (p. ej., vasculitis, lupus, esclerodermia), embarazo, posparto e hipertensión arterial maligna [14]. En la Fig. 4 se resume el algoritmo diagnóstico para el estudio de las MAT.

Debido a que el SHU típico es casi exclusivo de pediatría y el SHU atípico es manejado por nefrólogos y hematólogos, destacaremos aspectos del tratamiento de la PTT exclusivamente. El tratamiento de la PTT se ordena según se trate de una PTT primaria o secundaria. En los casos secundarios debe corregirse la causa (p. ej., drogas, infecciones, etc.). En la PTT primaria idiopática se debe instaurar rápidamente el tratamiento con esteroides sistémicos, ácido fólico y recambios plasmáticos (plasmaféresis) e infusión de plasma. El rituximab puede utilizarse también en casos crónicos refractarios a la primera línea de tratamiento o bien en pacientes con recaídas (v. Fig. 4) [15].

El monitoreo del tratamiento se basa en el recuento plaquetario y el valor de la LDH, lo cual permite la detección de recaídas precoces.

CONCLUSIONES

La anemia es un trastorno frecuente tanto en pacientes ambulatorios como internados. Su adecuada clasificación y tipificación permiten orientar al médico respecto a su etiología, a la solicitud de estudios complementarios acordes a cada caso en particular, a comenzar al tratamiento o bien a derivar oportunamente al hematólogo.

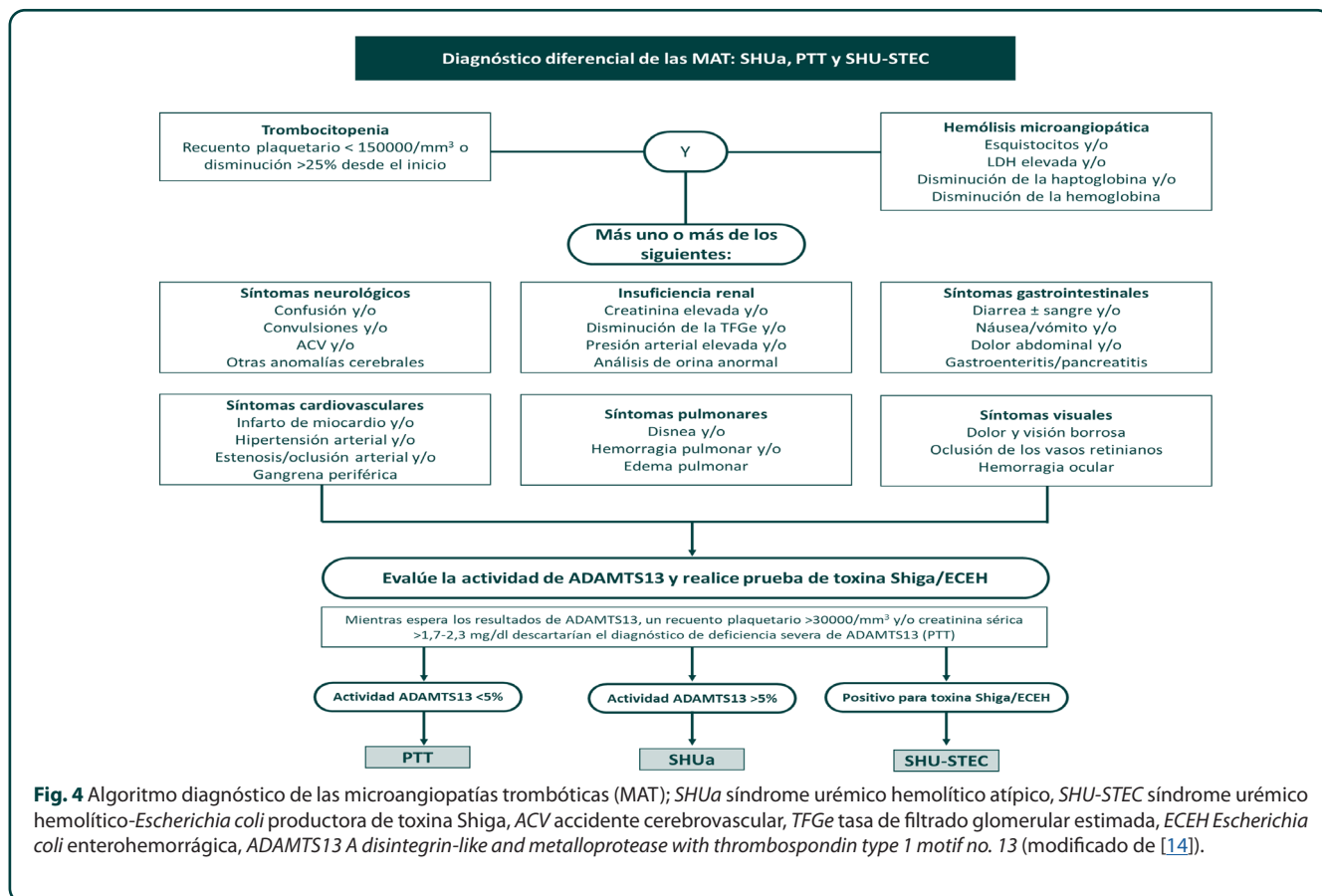


Fig. 4 Algoritmo diagnóstico de las microangiopatías trombóticas (MAT); SHUa síndrome urémico hemolítico atípico, SHU-STEC síndrome urémico hemolítico-*Escherichia coli* productora de toxina Shiga, ACV accidente cerebrovascular, TFGe tasa de filtrado glomerular estimada, ECEH *Escherichia coli* enterohemorrágica, ADAMTS13 A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13 (modificado de [14]).

Acceso abierto

© Esta revista se distribuye bajo una Licencia *Creative Commons* Atribución 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), la cual permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se otorgue el crédito apropiado al autor o autores originales y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia *Creative Commons* y se indique si se realizaron cambios.

Abreviaturas

Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; AF: anemia ferropénica; AI: anemia de la inflamación; PAD: prueba de antiglobulina directa; AH: anemia hemolítica; MAT: microangiopatía trombótica; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome urémico hemolítico.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud. Prevalencia mundial de la anemia, 1933 a 2005. Disponible en: https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_status_summary/es/. Acceso: 2020 febrero 25.
- Makam AN, Nguyen OK, Christopher Clark C et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Hospital-Acquired Anemia. *Journal of Hospital Medicine*. 2017; 12 (5): 317.
- Report of WHO/UNICEF/UNU consultation on indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes. WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva: World Health Organization (WHO); 1999.
- De Loughery TG. Microcytic Anemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(14):1324-31.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 Supl 5:S83-S90. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n5a30s.pdf>. Acceso: 2020 febrero 14.

- Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970; 100(7):301-3.
- Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clinical Chemistry* 2000;46(8 Pt 2):1284-90.
- Guías Sociedad Argentina de Hematología 2013. Anemias. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/1-78-SAH_GUIA2012_Anemia.pdf. Acceso: 2020 febrero 05.
- Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev*. 2006;20(6):299-318.
- González Mesones B, González de Villambrosia A, Batlle A, Insunza A. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11(20): 1246-1249.
- Feldman L, Najle R, Rivero M et al. Anemia inflamatoria: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2017; 51 (3): 361-74. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53553013011.pdf>. Acceso: 2020 febrero 23.
- Guía de referencia rápida: Diagnóstico y tratamiento de anemia hemolítica autoinmune. Instituto mexicano del seguro social. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/389GRR.pdf>. Acceso: 2020 febrero 20.
- Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 647-654.
- Contreras E, de la Rubia G, del Río-Garma J et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
- Campistol J, Arias M, Ariceta G et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología (Madr)* [online]. 2015; 35(5): 421-447.