

Anemias

E. Clemente Lirola

Médico de Familia. C.S. Avenida de Guadalajara. Área 4 AP. Madrid.

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Las anemias constituyen un síndrome importante en Atención Primaria tanto por su repercusión clínica, a veces grave, como por la considerable frecuencia de presentación en todos los países, existiendo grandes diferencias según el nivel de desarrollo de éstos y los diferentes subgrupos de población.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30% de la población mundial presenta anemia.

La anemia se define como la disminución de la masa de hemoglobina (Hb) circulante, el parámetro más fiable es la cifra de concentración de hemoglobina; consideramos anemia en adultos cuando la Hb es inferior a 130 g/l en hombres y a 120 g/l en mujeres, variando en los niños según la edad, siendo el límite inferior de 110 g/L entre 6 meses y 6 años y de 120 g/l entre los 6 y los 14 años. Existen también factores fisiológicos que alteran los valores normales de Hb como son la altitud, la gestación, la raza y el hecho de ser fumador; de este modo, en las gestantes en segundo y tercer trimestre se consideran normales cifras de Hb de 110 g/l y en los fumadores encontramos cifras de Hb entre 5 y 10 g/l mayores de las habituales.

La anemia es un hecho clínico y no una entidad diagnóstica, resultando su existencia y naturaleza evidentes en muchos casos (en hemorragias crónicas esperamos una anemia ferropénica), pero en otros el diagnóstico necesita de la historia clínica, la exploración y un manejo adecuado de los datos de laboratorio. En la historia clínica debemos recoger cuándo aparecieron los primeros síntomas, antecedentes de episodios ictéricos, color de la orina, transfusiones y determinaciones previas de Hb en el enfermo y en sus familiares. Historias de larga evolución sugieren defectos hereditarios; en poblaciones emigrantes del Caribe y África podemos sospechar ciertas hemoglobinopatías. Puede orientar también el diagnóstico la ingesta de fármacos, habas frescas, exposición labo-

ral o no a ciertos tóxicos, fiebre u otros síntomas de enfermedad inflamatoria, ingesta de alcohol y hábitos dietéticos. Se debe preguntar por síntomas del tracto digestivo, y en mujeres hay que recoger la historia obstétrica y ginecológica.

CLÍNICA

Depende fundamentalmente de la edad del enfermo, la velocidad de instauración de la anemia y la existencia o no de enfermedad de base.

En anemias de instauración rápida, más sintomáticas, el paciente puede presentar taquipnea, disnea, taquicardia, mareos, cansancio, cefaleas y acúfenos, en casos graves puede producirse fallo cardíaco e incluso coma.

Las anemias de instauración lenta se toleran mejor, los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar cansancio, anorexia, disnea y taquicardia a grandes esfuerzos. En ambos casos encontraremos palidez de piel y mucosas (tabla 1).

CLASIFICACIÓN

En función de criterios morfológicos (volumen corpuscular medio [VCM] de los hematíes y morfología del mismo)

Tabla 1. Signos y síntomas de anemia

Cardiovasculares y respiratorios	
	Disnea de esfuerzo, ortopnea, taquipnea, angina y claudicación
	Pulso amplio y rápido, cardiomegalia, soplos, edema, ruidos vasculares
Neurológicos	
	Cefalea, acúfenos, vértigo, mareo, pérdida de concentración, cansancio, menor tolerancia al frío
Cutáneos:	
	Palidez de piel, conjuntivas y lecho ungueal, fragilidad de cabello y uñas
Gastrointestinales:	
	Anorexia, náuseas, estreñimiento, diarrea
Genitourinarios:	
	Trastornos menstruales (amenorrea, menorragia), pérdida de la libido, impotencia

Correspondencia:
E. Clemente Lirola.
Avda. de Guadalajara, 63.
28032 Madrid.

y fisiopatológicos (número de reticulocitos, diferenciando origen central o periférico), datos que obtendremos tras realizar una analítica inicial en la que se incluirá hemograma completo, estudio morfológico de hematíes en sangre periférica por los hematólogos y recuento de eritrocitos, (reflejan la actividad eritropoyética medular).

Criterios morfológicos

Según VCM:

- Anemia microcítica: VCM < 80 fl.
- Anemia normocítica: VCM 80 - 100 fl.
- Anemia macrocítica: VCM > 100 fl.

Según morfología del hematíe (extensión en sangre periférica):

- Acantocitos: abetalipoproteinemias, hepatopatías, etc.
- Esquistocitos: en anemias hemolíticas.
- Esferocitos: esferocitosis hereditaria, déficit de G6PDH.
- Eliptocitos: eliptocitosis hereditaria.
- Drepanocitos: anemia drepanocítica.
- Dacriocitos: mielofibrosis, síndrome talasémico.
- Dianocitos: hepatopatías, síndrome talasémico.
- Pilas de moneda: paraproteinemias (mieloma).

- C. Howell-Jolly: esplenectomía.

- Punteado basófilo: saturnismo, síndrome talasémico, anemia megaloblástica.

Criterios fisiopatológicos

Anemia regenerativa: número de reticulocitos aumentado

El origen de la anemia es por fallo periférico, la médula ósea intenta compensar produciendo gran cantidad de reticulocitos, ocurre en sangrado, hiperesplenismo y estados hemolíticos.

Anemia arregenerativa: número de reticulocitos disminuido o ausentes.

El origen de la anemia es por fallo central; la médula ósea no puede producir un número suficiente de reticulocitos, y por tanto de hematíes. Ocurre en alteraciones primarias de médula ósea y eritropoyesis ineficaz secundaria a déficit de nutrientes (fig. 1).

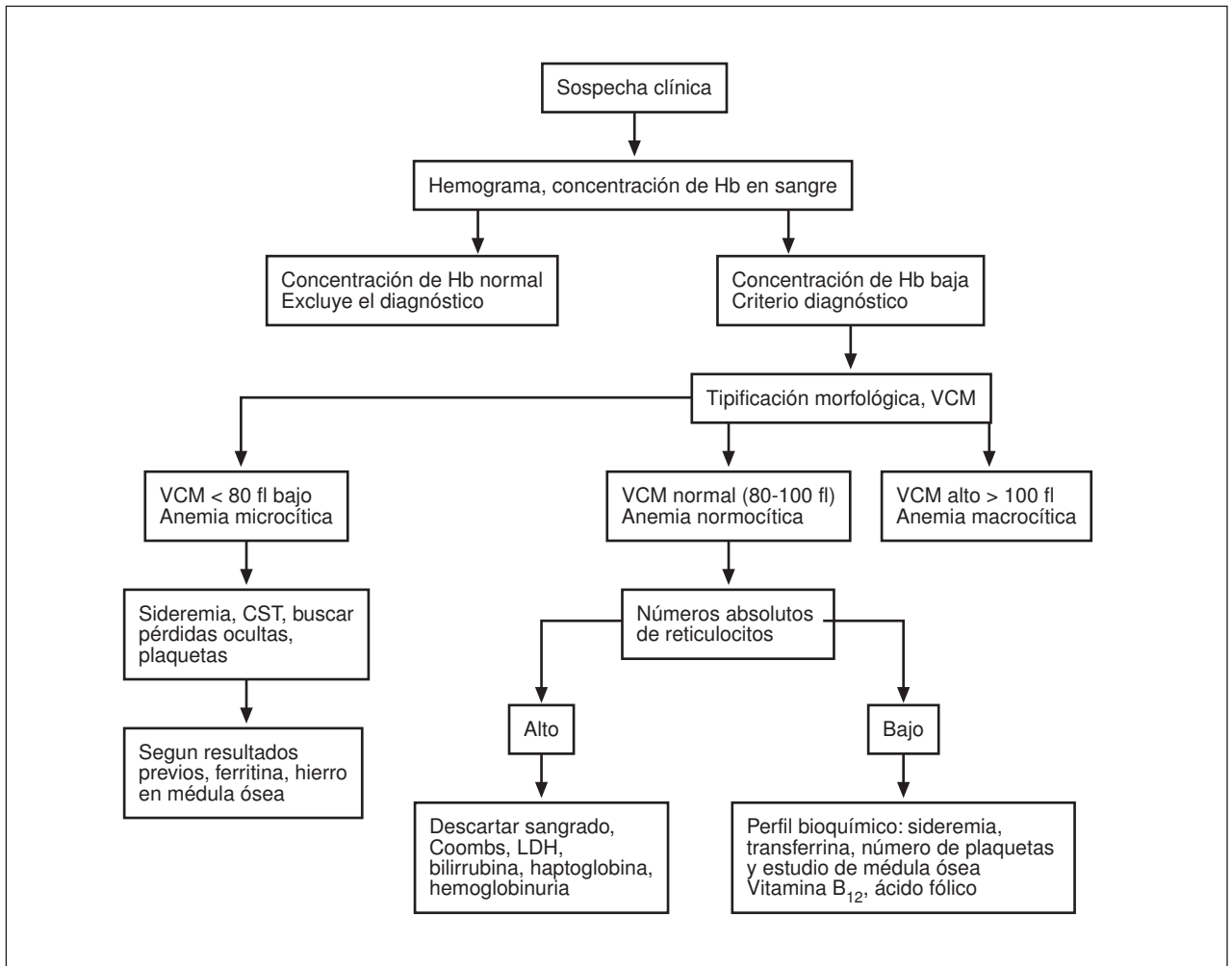


Figura 1. Enfoque inicial de las anemias VCM: valor corpuscular medio; CTS: capacidad de saturación de transferrina; LDH: lacticodeshidrogenasa.

La anemia se define como la disminución de la masa de hemoglobina (Hb) circulante, el parámetro más fiable es la cifra de concentración de hemoglobina; consideramos anemia en adultos cuando la Hb es inferior a 130 g/l en hombres y a 120 g/l en mujeres, variando en los niños.

Depende fundamentalmente de la edad del enfermo, la velocidad de instauración de la anemia y la existencia o no de enfermedad de base.

ANEMIAS MICROCÍTICAS

Clasificamos las anemias microcíticas en 4 tipos:

- Anemia ferropénica.
- Talasemias.
- Anemias por enfermedades crónicas.
- Anemias refractarias simples y sideroblásticas.

Anemia ferropénica

Es la más frecuente de todas las anemias y supone el 50% de las mismas. Es más prevalente en países subdesarrollados, donde el aporte dietético de hierro (Fe) es deficitario, predominando esta causa sobre otros factores; sin embargo, en los países desarrollados la pérdida es el principal mecanismo causal.

Metabolismo del hierro

El Fe de la dieta se encuentra en dos formas: inorgánico (80% del aporte, en forma férrica) y orgánico, unido a hem de proteínas animales, siendo más asimilable por ser ferroso. El Fe que procede de los alimentos (sobre todo carne, pescado y cereales) se absorbe en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno tras reducirse en el estómago de forma férrica a ferrosa; una vez absorbido se transforma de nuevo a forma férrica, circulando en plasma unido a la transferrina (betaglobulina) para su transporte y distribución. El 80%-90% del Fe absorbido se emplea en la eritropoyesis. El Fe corporal es de 4 g, distribuidos en distintos compartimentos (transporte, depósito y funcional) (tabla 2). La concentración de ferritina (proteína de almacenamiento) en suero, se correlaciona directamente con la de Fe de depósito. Las concentraciones de Fe en el organismo se mantienen constantes, variando según las necesidades metabólicas y las pérdidas mediante un sistema de autorregulación del nivel de absorción del Fe; este sistema puede no ser suficiente para equilibrar la situación en determinadas ocasiones y es entonces cuando aparece la ferropenia.

Estadios del déficit de Fe

- Ferropenia latente: existe depleción del Fe de depósitos, con Fe de transporte normal. Ferritina < 20 µg/l, transferrina (proteína transportadora) y hemograma normales.
 - Eritropoyesis ferropénica: encontramos depleción del Fe en depósitos (ferritina < 15 µg/l) y disminución del transporte del Fe (transferrina aumentada); el hemograma sigue siendo normal.
 - Anemia ferropénica establecida: depleción de hierro en depósitos y disminución del transporte de Fe; en el hemograma hay anemia.

Causas de anemia ferropénica

- Aumento de las demandas: crecimiento en niños y adolescentes, prematuridad, lactancia y embarazo.
 - Ingesta escasa o malnutrición: leche sin suplementar en lactantes, dietas hipoprotéicas o deficitarias en niños, adolescentes, indigentes, ancianos, síndrome de "pica" o ingesta de materiales extraños.
 - Disminución de la absorción entérica: gastrectomías, aclorhidria, esprue, diarreas crónicas, inhibidores químicos.
 - Pérdidas sanguíneas: menstruales, digestivas (ulcus, hernia de hiato, gastritis erosivas, angiodisplasias, pólipos, hemorroides), otras (hematurias, parásitos intestinales, deportistas, hemoglobinuria paroxística nocturna, etc.).

Clínica

Se trata de una anemia de instauración lenta en general, por esto se suele tolerar muy bien hasta llegar a cifras muy bajas de Hb. En ocasiones las pérdidas pueden pasar inadvertidas. Puede manifestarse por palidez, cansancio, anorexia, astenia, sequedad de piel y debilidad ungueal, coiloniquia, caída y debilidad del cabello, queilitis, glositis, afectación de la mucosa esofágica, disfagia, gastritis, alteraciones digestivas, irritabilidad, tristeza, apatía, disminución del rendimiento físico e intelectual, mayor susceptibilidad a infecciones, trastornos del crecimiento y del desarrollo escolar en los niños. Además encontraremos los síntomas de las enfermedades desencadenantes.

Diagnóstico de laboratorio

En la ferropenia latente y eritropoyesis ferropénica el hemograma es normal.

Es la más frecuente de todas las anemias y supone el 50% de las mismas. Es más prevalente en países subdesarrollados, donde el aporte dietético de hierro (Fe) es deficitario.

Tabla 2. Distribución del hierro corporal

	Cantidad de hierro (mg)	
	Varón adulto (80 kg)	Mujer adulta (60 kg)
Hemoglobina	2.500	1.700
Mioglobina/enzimas	500	300
Hierro de transferrina	3	3
Hierro de depósito	600-1.000	0-300

Ferropenia latente.
Eritropoyesis ferropénica.
Anemia ferropénica establecida.

Aumento de las demandas.
Ingesta escasa o malnutrición.
Disminución de la absorción entérica.
Pérdidas sanguíneas

En la anemia ferropénica encontraremos Hb disminuida, VCM bajo (microcitosis). En un 30%-40% de las anemias ferropénicas podemos encontrar VCM normal (normocíticas). La *Hb corpuscular media* (HCM) baja (hipocromía), junto con la concentración corpuscular media de Hb (CHCM) también baja y una amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) aumentada (anisocitosis).

Los niveles de ferritina (Fe almacenado) están disminuidos; al tratarse de un reactante de fase aguda podemos encontrarla elevada en enfermedades inflamatorias pudiendo enmascarar una ferropenia. Los valores normales de ferritina son de 30-300 ng/ml o $\mu\text{g/l}$ en varones y mujeres menopáusicas, entre 10-160 ng/ml o $\mu\text{g/l}$ en mujeres en edad fértil y 15-120 ng/ml o $\mu\text{g/l}$ en niños.

El hierro sérico es bajo o normal, existe variabilidad inter e intraindividual, son valores normales 80-180 $\mu\text{g/dl}$, 14-32 $\mu\text{mol/l}$ en los varones y de 50-150 $\mu\text{g/dl}$, 9-27 $\mu\text{mol/l}$ en mujeres.

La transferrina (proteína transportadora del Fe) es alta, elevándose en situaciones de déficit del mismo como mecanismo compensador. Los valores normales están entre 170-370 mg/dl. En la tabla 3 vemos el diagnóstico diferencial entre las distintas anemias microcíticas.

Tratamiento de la anemia ferropénica

Debe supeditarse a la etiología del cuadro carencial y a la intensidad de la anemia. Hay que tener en cuenta la tolerancia de los pacientes a los preparados de Fe oral, que a dosis altas puede producir efectos secundarios gastrointestinales importantes, siendo un inconveniente para complementar el tratamiento. Tendremos que realizar un tratamiento de reposición de Fe que corrija la anemia y llene los depósitos, por lo que la duración del mismo será como mínimo de 3 a 6 meses para asegurar la reposición del Fe en el compartimento de depósito.

El tratamiento será por vía oral con sales ferrosas, preferentemente en ayunas, pues se absorben mejor y son más baratas que las férricas, pero se toleran peor por contener más Fe elemental. Reservaremos la vía parenteral para casos de malabsorción e intolerancia oral grave. Informaremos al paciente sobre el oscurecimiento de las heces y la

duración prolongada del tratamiento. No se debe incidir demasiado en los trastornos gástricos secundarios al tratamiento.

Pauta inicial: Fe elemental 100-200 mg/día en adultos.; 3-5 mg/día en los niños; 30-80 mg/día en embarazo.

Está contraindicado en úlcus péptico y en enfermedad inflamatoria intestinal activa por riesgo de desencadenar brote. Se debe realizar un primer control analítico a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento y posteriormente a los 4-6 meses del mismo. Podemos disminuir la intolerancia digestiva iniciando el tratamiento a dosis bajas y aumentando dosis progresivamente en 2-3 semanas, incluso fraccionando la dosis. Se puede administrar con las comidas siempre que tengamos en cuenta que los vegetales, yema de huevo y el café disminuyen su absorción y las proteínas animales y la vitamina C la aumentan. Como último recurso podemos cambiar de preparado.

En cuadros graves de anemia ferropénica, sobre todo en ancianos, puede ser necesario transfundir primero concentrados de hematíes e instaurar a la vez tratamiento con Fe.

Talasemias

Debido a distintos grados de alteración de la síntesis de una cadena polipeptídica de globina se produce un trastorno en la síntesis de Hb dando lugar a hematíes microcíticos e hipocrómicos y a una producción desequilibrada de las cadenas de globina, con niveles elevados de Hb A2 y HbF o de ambas en los síndromes talasémicos. Estos síndromes son frecuentes en la cuenca mediterránea (en España la talasemia B menor es la más frecuente) con una prevalencia de 5:1 con respecto a la delta-betatalasemia.

Las talasemias son hemoglobinopatías hereditarias en las que se sintetiza Hb anómala y se provoca una eritropoyesis ineficaz con hemólisis y anemia en grado variable. Se denominan en función de la cadena globínica que esté alterada: alfa-talasemia (α), betatalasemia (β), delta-betatalasemia (δ - β). En la betatalasemia se eleva la Hb A2 y la Hb F, en la delta-beta sólo la HbF.

TABLA 3. Diagnóstico diferencial entre anemias microcíticas

	Ferropenia	Talasemia	Enfermedad crónica	Anemia refractaria
Sideremia	Baja	Normal o alta	Baja	Alta
Transferrina	Alta	Normal	Baja	Normal
CST*	Alta	Normal	Normal o baja	Normal
Ferritina sérica	Baja	Normal o alta	Alta	Alta
Fe reticular en médula sérica	Ausente	Normal o alto	Normal	Alto
Sideroblastos en médula ósea	Bajos o 0	Normal o alto	Bajos o 0	Altos

*CST: capacidad de saturación de transferrina.

Las talasemias son hemoglobinopatías hereditarias en las que se sintetiza Hb anómala y se provoca una eritropoyesis ineficaz con hemólisis y anemia en grado variable.

La expresión clínica depende de la alteración genotípica. Así, en homocigotos se producen las formas mayor con graves manifestaciones clínicas, en heterocigotos las formas minor asintomáticas y en combinaciones de distintos genotipos las formas intermedias de menor gravedad clínica.

Las formas graves de alfa talasemia y la beta mayor suelen causar la muerte del individuo, sin embargo la forma minor de betatalasemia o rasgo talasémico suele ser asintomático y detectarse de forma casual por los hallazgos del hemograma:

- Microcitosis marcada (VCM < 75 fl).
- Hb normal o ligeramente baja.
- Número de hematíes elevado (poliglobulia paradójica en relación con la Hb).
- HbA₂ y HbF elevadas (> 3,5% y 1%, respectivamente).
- Ferritina normal o alta.
- Otros casos de anemia en la familia.
- Otras: hipocromía, ADE normal o ligeramente elevado, punteado basófilo y dianocitos en extensión de sangre.

Hay que aconsejar el estudio familiar para detectar casos desconocidos, y es importante dar consejo genético con el fin de evitar las formas homocigotas (talasemia mayor). La talasemia beta minor no tiene trascendencia clínica ni personal y no precisa tratamiento. En algunas ocasiones pueden ser útiles suplementos periódicos de ácido fólico a dosis de 5 mg/día como en embarazo, desarrollo corporal, neoplasias y consumo de alcohol. Las transfusiones sólo serán necesarias cuando la Hb sea inferior a 100 g/l y aparezcan manifestaciones clínicas (fig. 2).

Anemia asociada a procesos crónicos

Aunque se mencione este tipo de anemia dentro de las microcíticas hay que reseñar que es la más representativa de las anemias normocíticas, ya que comienza como tal y puede evolucionar a microcitosis. Por este motivo se describe ampliamente en el punto dedicado a las anemias normocíticas.

Anemias refractarias simples y sideroblásticas

Encuadradas en los grupos I y II de los síndromes mielo-displásicos, se trata de hemopatías por alteración de las células precursoras sanguíneas de la médula ósea. Se produ-

El tratamiento será por vía oral con sales ferrosas, preferentemente en ayunas, pues se absorben mejor y son más baratas que las férricas, pero se toleran peor por contener más Fe elemental.

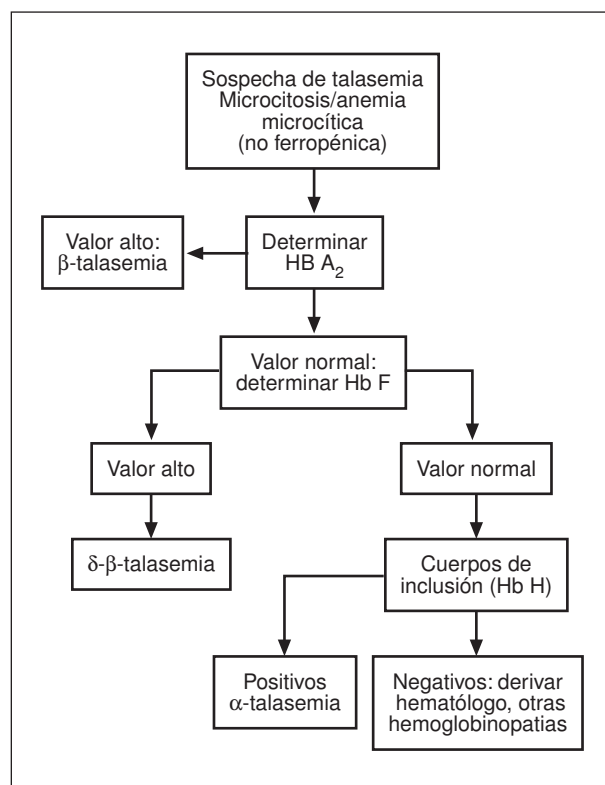


Figura 2. Estudio analítico de las talasemias.

ce una eritropoyesis y/o dismielopoyesis ineficaz, originando una falta de producción de elementos sanguíneos, acumulación de hierro macrofágico con aumento de sideroblastos, a veces con disposición en anillo (más del 15% de sideroblastos en anillo define la anemia sideroblástica).

Se diferencian del resto de las anemias microcíticas e hipocrómicas porque presentan dismorfas celulares, sobrecarga férrica y frecuentemente se alteran las otras series (sugiere afectación de la médula ósea).

Su diagnóstico y clasificación requiere el estudio de médula ósea, por lo que ante la sospecha hay que derivarlas para que las estudie el hematólogo.

ANEMIAS NORMOCÍTICAS

Son aquellas que tienen una VCM dentro de los límites de la normalidad (80-100 fl). Constituyen el grupo de anemias más prevalente en la práctica diaria en todos los grupos de edad y representan entre un 60%-70% de todas las anemias. En este grupo se podrían encuadrar prácticamente todos los tipos de anemias, incluso la ferropénica que en aproximadamente un 40% de los casos puede cursar con normocitosis, sobre todo en la fase inicial. La anemia debida a enfermedad crónica (EAC), es la más representativa.

Las anemias normocíticas se clasifican en:

- Anemia de enfermedad crónica.
- Anemia de insuficiencia renal crónica.
- Anemia por sangrado agudo.

Hay que aconsejar el estudio familiar para detectar casos desconocidos, y es importante dar consejo genético con el fin de evitar las formas homocigotas

- Anemias hemolíticas.
- Anemias por afectación de médula ósea.

Estudio inicial y enfoque etiológico de las anemias normocíticas

Se debe realizar una anamnesis y exploración física insistiendo en antecedentes familiares de anemias, episodios de ictericia previos o recurrentes, hábitos tóxicos y alimenticios, pérdidas sanguíneas, medicamentos, exposiciones profesionales, síntomas generales, dolores musculares, fotosensibilidad, pulso, presión arterial (PA), signos y síntomas de patología renal, de endocrinopatías, patología hepática y artropatías, esplenomegalia y linfadenopatías.

En los estudios de laboratorio consideraremos:

- Hemograma.
- Ferrocínica: valorando siempre para un correcto diagnóstico diferencial el Fe, la ferritina y el índice de saturación de la transferrina (IST).
- Examen del frotis periférico: podemos valorar las alteraciones morfológicas patognomónicas de algunas anemias hemolíticas, displasias en síndromes mielodisplásicos, etc.
- Recuento de reticulocitos: vemos hematíes jóvenes, de mayor tamaño, útiles para valorar si son anemias regenerativas (la médula ósea produce serie roja para compensar la anemia, reticulocitos altos) o hiporregenerativas (no hay sobreproducción compensadora, los reticulocitos están normales o bajos).

Anemia por enfermedades crónicas

Es el segundo tipo de anemia más frecuente tras la anemia ferropénica; en pacientes ingresados es la más prevalente suponiendo hasta el 52%. Este tipo de anemia pueden presentarla pacientes con infecciones crónicas, procesos inflamatorios crónicos o afecciones malignas. Suele ser una anemia moderada pero persistente que mejora cuando lo hace la enfermedad de base. Suele tratarse de anemias moderadas normocíticas y normocromicas que tienden a la microcitosis e hipocromía a medida que se cronifica el proceso.

Mecanismos de producción

Las citocinas liberadas por los macrófagos y linfocitos que intervienen en los procesos inflamatorios subyacentes a la

Encuadradas en los grupos I y II de los síndromes mielodisplásicos, se trata de hemopatías por alteración de las células precursoras sanguíneas de la médula ósea.

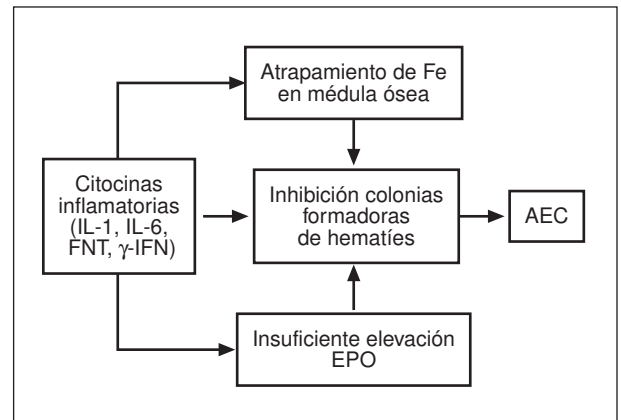


Figura 3. Acción de los mediadores inflamatorios en la anemia asociada a enfermedades crónicas. IL: interleucina; FNT: factor de necrosis tumoral; γ -IFN: interferón; EPO: eritropoyetina; AEC: anemia de enfermedades crónicas.

anemia asociada a procesos crónicos (AEC) explican su mecanismo de producción (fig. 3):

- Bloqueo medular del hierro por las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF); el Fe no pasa a los eritroblastos al no estar disponible.
- Insuficiente elevación de la eritropoyetina en relación con el grado de anemia.
- Inhibición de la eritropoyesis medular en las colonias precursoras principalmente.
- Vida media de los hematíes acortada, cierto grado de hemólisis.

Diagnóstico de laboratorio:

La VCM y HCM normales en un principio bajan según se cronifica la enfermedad.

Hiposideremia sin ferropenia: Fe bajo por bloqueo del mismo en las células del SMF; ferritina normal o elevada por liberación de sus depósitos, por la inflamación o necrosis celular. A medida que se cronifica el proceso se produce un descenso de los reticulocitos, la capacidad de saturación de la transferrina y la ferritina.

Causas de anemia por enfermedad crónica

- Infecciones crónicas y en ocasiones agudas como la endocarditis, sepsis, meningitis, tuberculosis, abscesos pulmonares, neumonías, osteomielitis, brucelosis, infección del tracto urinario y sida.
- Insuficiencia renal crónica.
- Enfermedades endocrinas: hipotiroidismo, panhipopituitarismo y enfermedad de Addison.
- Hepatopatías crónicas.

Constituyen el grupo de anemias más prevalente en la práctica diaria en todos los grupos de edad y representan entre un 60%-70% de todas las anemias.

Es el segundo tipo de anemia más frecuente tras la anemia ferropénica; en pacientes ingresados es la más prevalente suponiendo hasta el 52%.

El tratamiento es el de la enfermedad de base. Si cursan con ferropenia asociada (ferritina < 50 µg/l) está justificado el empleo de sales ferrosasorales.

– Procesos inflamatorios: artritis reumatoide, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, arteritis de la temporal, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y sarcoidosis.

– Neoplasias: linfomas y carcinomas.

– Lesiones tisulares: fracturas extensas, quemaduras grandes y úlceras cutáneas tórpidas.

En determinadas situaciones podemos encontrarnos con cuadros de ferropenia asociada a AEC (paciente con artritis reumatoide y sangrado por tubo digestivo), donde tendremos una sideremia baja acompañada de unos niveles de ferritina falsamente elevados, ya que se trata de un reactante de fase aguda que puede elevarse en procesos inflamatorios crónicos con ferropenia asociada. En estas situaciones el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica se haría mediante estudio del hierro en el aspirado medular.

Clínica y tratamiento

Las AEC generalmente son de leve a moderada intensidad con niveles de Hb entre 7-10 g/dl, reflejan el grado de actividad de la enfermedad base y suelen tolerarse bien. Se diagnostican con más frecuencia por la clínica de la enfermedad crónica que por el síndrome anémico en sí, apareciendo en analíticas solicitadas para valorar la repercusión de la enfermedad de base o de forma casual.

El tratamiento es el de la enfermedad de base. Si cursan con ferropenia asociada (ferritina < 50 µg/l) está justificado el empleo de sales ferrosasorales. Se está ensayando el uso de eritropoyetina recombinante humana sintética (rhEPO) en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias y sida con buenos resultados. También en los casos en que no se toleren bien las AEC o ante intervenciones quirúrgicas se pueden utilizar concentrados de hematíes en transfusión como soporte general.

Anemia de la insuficiencia renal crónica

Podríamos englobarla dentro del grupo de las AEC pero intervienen diferentes mecanismos de producción, no siendo de tipo inflamatorio. En este grupo podemos incluir distintas patologías:

– Anemia por insuficiencia renal crónica.

– Anemia normocítica secundaria a endocrinopatías (hipotiroidismo, enfermedad de Addison)

– Anemia normocítica de las hepatopatías.

La anemia por insuficiencia renal crónica (AIRC) suele ser hipoproliferativa, moderada o intensa, dependiendo de la intensidad del grado de insuficiencia renal. Cuando el nitrógeno uréico en sangre se acerca a 100 mg/dl y la creatinina supera de 3 a 5 mg/dl, la Hb desciende a valores de unos 7 g/dl, siendo este hecho el resultado de la reducción de la vida media de los eritrocitos debida a la hiperazoe-mia por un lado y a la insuficiente producción de eritro-

poyetina secundaria a la patología renal por otro. Por tanto en la fisiopatología influyen:

– Déficit relativo y resistencia a la acción de la EPO.

– Inhibición de la eritropoyesis por la propia uremia.

– Déficit de Fe y folatos relacionados con hemodiálisis.

– Sangrados crónicos (analíticas frecuentes, hemodiálisis, trombopatía urémica).

– Hemólisis crónica, por alteración urémica de la membrana de los hematíes y microangiopatía.

En patologías como el síndrome hemolítico urémico y la poliquistosis renal podemos encontrar un incremento en la producción de hematíes aunque la función renal esté muy deteriorada, por el contrario en pacientes con diabetes mellitus podemos encontrar una anemia muy intensa sin deterioro importante de función renal que indicaría un defecto precoz en la producción de eritropoyetina.

Clínica diagnóstico y tratamiento

Las manifestaciones clínicas están en relación con la propia insuficiencia renal crónica y su causa específica. Se trata de un síndrome anémico generalmente bien tolerado a pesar de su franca intensidad, relacionada con el grado de deterioro de la función renal.

Para su diagnóstico valoraremos:

– Los datos de laboratorio, donde encontraremos una anemia hiporregenerativa, normocítica, con ferritina y niveles de Fe normales y un índice bajo de formación de reticulocitos.

– Disminución de la función renal con creatinina elevada y aclaramiento de creatinina disminuido.

– Antecedentes de diabetes, hipertensión arterial o enfermedades nefrourológicas.

El tratamiento ha mejorado notablemente desde la utilización de la rhEPO, el uso de la misma se reserva para el especialista. Desde que comenzó a utilizarse ha disminuido la necesidad y frecuencia de las transfusiones y ha mejorado la tolerancia al esfuerzo, disminuyendo los ingresos hospitalarios y reduciendo la morbilidad cardíaca, infecciosa y digestiva. La ferropenia puede producir una resistencia a la acción de la rhEPO, por tanto debe corregirse siempre que se detecte.

Anemia por sangrado agudo

La repercusión clínica siempre vendrá marcada por la cantidad y la rapidez de la pérdida, la puesta en marcha de los

La anemia por insuficiencia renal crónica (AIRC) suele ser hipoproliferativa, moderada o intensa, dependiendo de la intensidad del grado de insuficiencia renal.

La repercusión clínica siempre vendrá marcada por la cantidad y la rapidez de la pérdida, la puesta en marcha de los mecanismos compensadores y la existencia o no de patología cardiovascular previa.

mecanismos compensadores y la existencia o no de patología cardiovascular previa.

Ante la sospecha de sangrado hay que valorar una exhaustiva exploración y anamnesis dirigida hacia posibles causas de sangrado, y valorar la tolerancia clínica y hemodinámica. Es importante cuantificar la pérdida sanguínea para la posible indicación de ingreso. Se trata de una anemia regenerativa que puede ser de tipo macrocítico en la fase de crisis reticulocitaria (a los 7-10 días del sangrado). En la tabla 4 podemos ver los signos y síntomas de pérdida de sangre.

El tratamiento debe ir dirigido al del proceso subyacente causante de la hemorragia, siendo este hecho de importancia primordial. En casos de anemia intensa o hipovolemia suficiente está indicada la transfusión de concentrados de hemáties, mientras que en casos más leves no se precisa tratamiento si los riñones del paciente son normales (respuesta normal de la eritropoyetina a la anemia), la médula ósea funciona normalmente y se tenga una oferta de hierro suficiente.

Anemias hemolíticas

Ante una anemia normocítica con cifra elevada de reticulocitos y una vez descartada la presencia de sangrado agudo debemos pensar en una hemólisis.

La hemólisis es la destrucción precoz de los hemáties por distintos procesos, comportando una disminución de la vida media de los mismos (normal entre 90 y 120 días).

Es poco frecuente en nuestro país. Siendo de muy diversos tipos cabe hacer una mención especial en nuestro medio al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, esferocitosis hereditaria y drepanocitosis en inmigrantes africanos de raza negra.

Las anemias hemolíticas se clasifican, según su etiología, en:

- Congénitas. Hemoglobinopatías: talasemias y hemoglobinopatías estructurales.

- Alteraciones de la membrana del eritrocito: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, estomatocitosis hereditaria, piroptocitosis hereditaria y acantocitosis hereditaria.

Ante una anemia normocítica con cifra elevada de reticulocitos y una vez descartada la presencia de sangrado agudo debemos pensar en una hemólisis.

- Anomalías enzimáticas: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, déficit de piruvato quinasa y déficit de pirimidina-5-nucleotidasa.

- Adquiridas: autoinmunes, postransfusionales, hiperesplenismo, microangiopáticas, efecto tóxico directo y hemoglobinuria paroxística nocturna.

Según la localización de la hemólisis:

- Intravascular.

- Extravascular (la mayoría).

Según la forma de presentación clínica:

- Agudas.

- Crónicas (la mayoría).

Clínica

La hemólisis intravascular puede manifestarse de forma aguda con riesgo para la vida del paciente; hay que sospecharla ante un cuadro de ictericia, palidez, fiebre y escalofríos, dolor lumbar y abdominal, dolores óseos, coluria y hematuria, en casos graves de insuficiencia renal y shock. Se han descrito crisis de hemólisis intravascular aguda en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6-PD) tras la ingesta de habas o tratamiento con cloroquina. La forma crónica suele pasar clínicamente desapercibida, con el paso del tiempo produce acumulación de Fe en los tejidos; esto, junto con las transfusiones repetidas, da lugar a hemocromatosis.

El síndrome de hemólisis extravascular suele ser crónico, cursa con palidez, subictericia, síntomas moderados de anemia y esplenomegalia. Con el paso del tiempo aparecen complicaciones como litiasis biliares, úlceras en piernas y dolores óseos secundarios a hiperplasia medular. Pueden desencadenarse crisis agudas en viriasis, embarazos, etc.

Las anemias hemolíticas (AH) congénitas suelen iniciarse en la infancia o adolescencia, con frecuencia existen antecedentes familiares y predominan en determinadas etnias, presentando afectación corpuscular.

Las AH adquiridas predominan en adultos. Se debe hacer interrogatorio dirigido a los antecedentes inmediatos (medicamentos, enfermedades, infecciones, tóxicos, etc.).

TABLA 4. Signos y síntomas de pérdida de sangre

Pérdida de sangre (%)	Volumen perdido (ml)*	Síntomas	Signos
< 20	< 1.000	Inquietud	Síndrome vasovagal ±
20-30	1.000-1.500	Ansiedad	Hipotensión ortostática, taquicardia con ejercicio
30-40	1.500-2.000	Síncope al sentarse/incorporarse	Hipotensión ortostática, taquicardia en reposo
> 40	> 2.000	Confusión, disnea	Shock, mala perfusión

*Partimos de volumen inicial de sangre de 5.000 ml (adulto de 70 Kg).

Diagnóstico analítico

Hallaremos una anemia normocítica, regenerativa con anomalías morfológicas en el frotis de sangre periférica y una bioquímica indicativa de hemólisis (tabla 5).

Al producirse la liberación de hemoglobina al torrente circulatorio se produce un descenso de la haptoglobina, aparece hemoglobina libre, metahemalbúmina y hemoglobinuria. Como consecuencia del aumento del catabolismo de la hemoglobina aumenta la bilirrubina indirecta y la urobilinogenuria sin coluria importante. Se produce también elevación de lactodeshidrogenasa (LDH), folatos y ferritina, aumentan los reticulocitos por hiperegeneración medular pudiendo aparecer entonces como macrocíticas.

En general, ante un paciente con un cuadro de ictericia, esplenomegalia, alteraciones del crecimiento, dolor lumbar, fiebre y otros síntomas descritos previamente hay que pensar en una anemia hemolítica. Confirmaremos el diagnóstico con la bilirrubina indirecta y la LDH elevadas. Siempre hay que derivar al especialista para ingreso hospitalario ante la sospecha de gravedad del cuadro, y en crisis agudas para control.

Por norma general diremos que este tipo de anemias requiere estudio de laboratorio especializado para aclarar el mecanismo etiopatogénico causante o la causa definitiva de la anemia.

Tratamiento

El tratamiento de este tipo de anemias corre a cargo del especialista y está basado en:

- Medidas preventivas: evitando exposición a factores desencadenantes conocidos como habas y fármacos oxidantes en el déficit de G6-PD y otros fármacos causantes de AH autoinmunes. Debe hacerse estudio familiar en casos detectados y dar consejo genético.

- Objetivo principal: mantener cifras de Hb >10 g/dl.

Tabla 5. Diagnóstico de laboratorio de las anemias hemolíticas

Hemograma	
VCM normal o alto (crisis reticulocitaria)	
HCM normal; CHCM normal o alto (esferocitosis)	
ADE normal o alto	
Reticulocitos	
Normales o altos (> 120 × 10 ⁹ /l)	
Frotis de sangre	
Alteraciones en la forma (esferocitos, eliptocitos, esquistocitos, acantocitos)	
¡Cuerpos de Heinz (Hb precipitada)	
Punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly, eritroblastos (hemólisis intensas)	
Bioquímica	
Bilirrubina indirecta alta	
LDH alta	
Haptoglobulina baja	
Cooms directo	
Positivo en anemias hemolíticas autoinmunes	

VCM: valor corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración corpuscular media de hemoglobina; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; LDH: lactodeshidrogenasa.

El tratamiento de este tipo de anemias corre a cargo del especialista y está basado en:

- Tratamiento: ácido fólico entre 5-15 mg/día en tandas periódicas y cuando descienda la Hb o haya crisis hemolítica. Se tratarán específicamente las crisis agudas severas utilizando transfusiones periódicas con quelantes del Fe, corticoides y en determinados casos puede necesitarse esplenectomía e incluso trasplante de médula ósea.

Anemias por afectación de la médula ósea

Suele tratarse de anemias normocíticas y normocrómicas acompañadas de cifras bajas de reticulocitos. Las anemias hipoproliferativas que asocian lesiones de médula ósea son:

- Anemia aplásica.
- Aplasia eritrocitaria pura.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Mieloptosis.

ANEMIA APLÁSICA

Es un trastorno de la hematopoyesis caracterizado por intensa disminución o ausencia de células eritroides, de granulocitos y megacariocitos en la médula ósea, acompañada de la correspondiente pancitopenia. Puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente en adultos jóvenes y ancianos.

Para hablar de anemia aplásica (AA) deben cumplirse los siguientes criterios:

- Pancitopenia en sangre periférica.
- Desaparición de las células precursoras hematológicas de la médula ósea sustituidas por grasa.

En la AA las células madre hematopoyéticas son incapaces de proliferar y de diferenciarse para formar las células maduras de la sangre y sus precursores. El fallo de las células madre se debe, en la mayoría de los casos, a un defecto intrínseco o a un mecanismo inmunitario o a ambos. Otros mecanismos más raros y no bien conocidos pueden ser déficits de factores del crecimiento y defectos del microambiente.

Clasificación etiológica

– Adquiridas. Por fármacos: antimetabolitos, antimicóticos, oro, cloramfenicol, fenilbutazona, sulfamidas; por radiación; por agentes químicos: benceno, disolventes e insecticidas; virus: hepatitis no A, no B, no C, VIH, EBV; hemoglobinuria paroxística nocturna; otros: embarazo, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad injerto contra huésped.

Es un trastorno de la hematopoyesis caracterizado por intensa disminución o ausencia de células eritroides, de granulocitos y megacariocitos en la médula ósea, acompañada de la correspondiente pancitopenia.

- Hereditarias. Anemia de Fanconi; disqueratosis congénita; síndrome de Schwachman.
- Idiopáticas. Entre un 50%-65% de los casos.

Clínica

Generalmente larvada con comienzo insidioso, aunque en algunas ocasiones es agudo. Los hallazgos clínicos están en relación con la pancitopenia como el síndrome anémico, hemorrágico o infeccioso. En pocos casos el cuadro se inicia como mono o bicitopenia rápidamente evolutivas a pancitopenia. El síndrome anémico suele tolerarse bien, con adaptación progresiva al descenso de la Hb; su expresividad depende del estado cardiocirculatorio previo del paciente y suele manifestarse como debilidad y cansancio progresivos. Secundarias a la trombocitopenia se produce sangrado fácil por nariz, piel, encías, vagina y tubo digestivo. Aunque pueda haber neutropenia intensa las infecciones raramente aparecen como primera manifestación.

Diagnóstico de laboratorio y evolución

Aparece una anemia normocítica o macrocítica, generalmente intensa, con cifras de Hb entre 6-8 g/dl, con reticulocitos muy bajos, leucopenia con neutropenia y linfocitosis y plaquetopenia.

La ferritina y la sideremia están elevadas y la transferrina es normal.

El diagnóstico definitivo es por aspirado y biopsia de médula ósea donde encontramos marcada hipocelularidad o aplasia con sustitución por grasa.

Parámetros de mal pronóstico evolutivo son el grado de reticulocitopenia, leucopenia-neutropenia, plaquetopenia y el grado de acelularidad por biopsia.

En casos graves hasta el 80% de los pacientes fallecen en los 18-24 primeros meses y en algunas formas rápidas incluso antes de los tres meses. Las causas de la muerte suelen ser infecciones y hemorragias.

Tratamiento

Corresponde al hematólogo. En una minoría de los casos puede tratarse la AA eliminando el agente etiológico, eliminando un fármaco, extirpando el timo en caso de timoma, parto o aborto terapéutico. Desgraciadamente esto sólo puede realizarse en pocos casos; en los restantes el tratamiento se basa en:

- Tratamiento de sostén mediante transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas.
- Transplante de médula ósea.
- Tratamiento inmunomodulador o ciclosporina A.

Por último añadiremos que existen otras anemias producidas por invasión medular desplazando la celularidad hematopoyética, como son las hemopatías malignas y las metástasis tumorales o neoplasias sólidas.

ANEMIAS MACROCÍTICAS

Constituyen un grupo morfológico de anemias que cursan con un VCM elevado (> 100 fl). Son las de menor prevalencia, pero constituyen un grupo amplio y heterogéneo

El diagnóstico definitivo es por aspirado y biopsia de médula ósea donde encontramos marcada hipocelularidad o aplasia con sustitución por grasa.

de enfermedades, algunas muy frecuentes en Atención Primaria (hepatopatías, consumo excesivo de alcohol, etc.) (fig. 4).

Las causas más frecuentes en Atención Primaria de anemias macrocíticas son el consumo excesivo de alcohol y su patología asociada, y en segundo lugar, las anemias megaloblásticas por déficit de folatos o vitamina B₁₂. Podemos clasificarlas en dos grupos:

- Anemias regenerativas: el aumento del VCM es por el incremento de reticulocitos (de mayor tamaño que los eritrocitos), sucede en: anemias hemolíticas y sangrado agudo.

- Anemias no regenerativas: con número de reticulocitos normales o bajos. Comprenden anemias megaloblásticas, por déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico. Anemias diseritropoyéticas, anemias refractarias, anemias mixtas por alcoholismo, hipotiroidismo, hepatopatías e hipoxia.

Anemias megaloblásticas

Son anemias carenciales causadas por un déficit de sustrato, vitamina B₁₂ o folatos, ambos imprescindibles para el normal desarrollo de las células precursoras hematológicas. El déficit más común tras la carencia de Fe es el de folatos.

Al existir un déficit de vitamina B₁₂ o folatos se altera la síntesis del ADN, produciéndose en ella una disminución. Encontramos entonces una multiplicación celular lenta, pero un desarrollo citoplasmático normal, por esto las células megaloblásticas tienden a ser más grandes. Los mecanismos causantes de la anemia son la eritropoyesis ineficaz en la que se destruyen en la médula ósea hasta el 90% de las células que alcanzan los estadios más avanzados de maduración, en comparación con el 10%-15%, que se destruyen en el sujeto normal. Está aumentada la celularidad medular pero disminuida la producción de hematíes. En segundo lugar encontraron la hemólisis periférica.

En estos tipos de anemia pueden afectarse también precursores de la serie blanca y megacariocítica produciéndose bi o pancitopenias.

Metabolismo del ácido fólico y de la vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ es un grupo de sustancias con una estructura básica común, la cobalamina. En suero predomina la metilcobalamina y en citoplasma la desoxicobalamina. La cobalamina no se puede sintetizar en el organismo dependiendo exclusivamente del aporte de la dieta. La mayor parte de la vitamina B₁₂ ingerida es en forma de desoxiadenosil cobalamina (forma biológica). Nuestro organismo requiere entre 2,5 y 5 µg diarios como mínimo de esta vitamina, encontrando los principales depósitos a nivel hepático. Si cesa el aporte de la misma, la carencia se pone

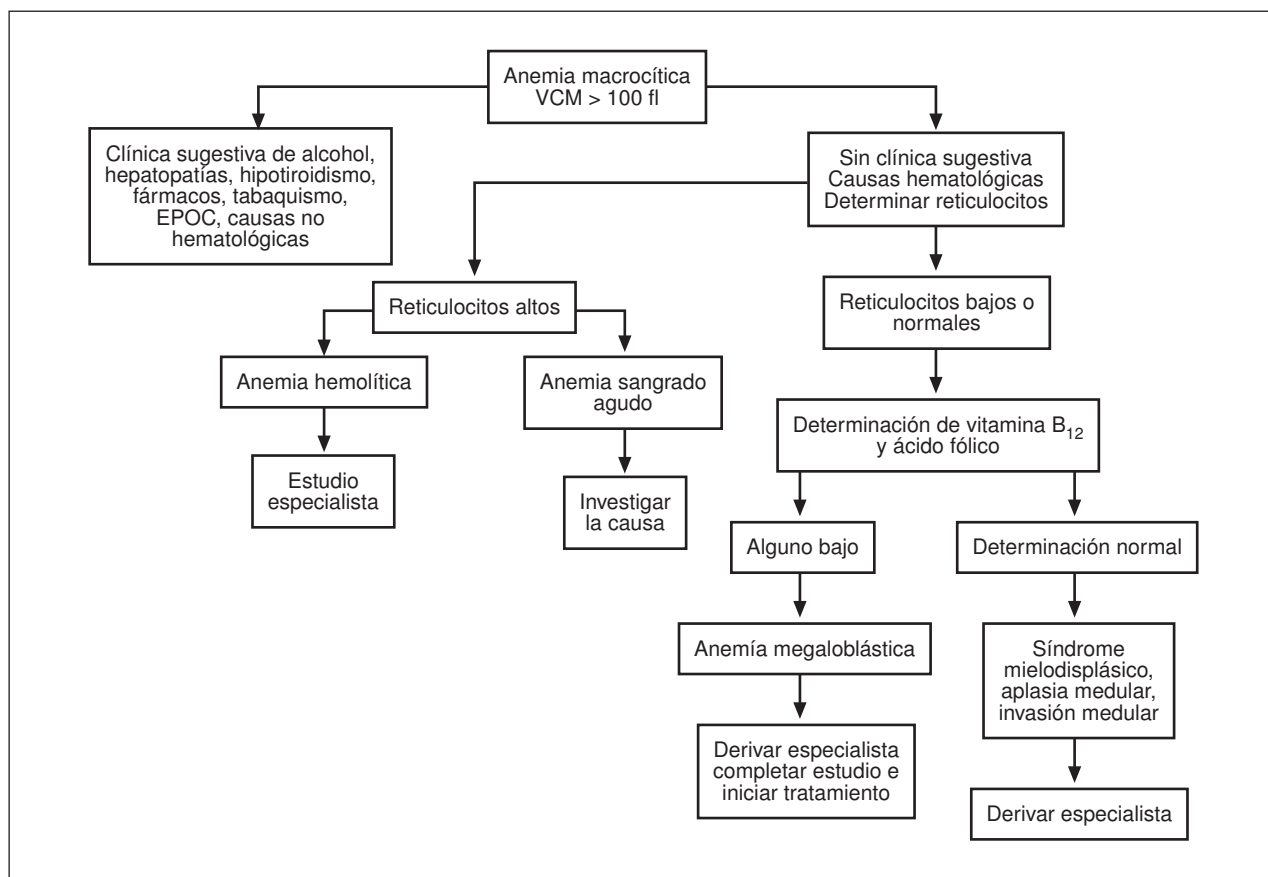


Figura 4. Enfoque diagnóstico de una anemia macrocítica. VCM: valor corpuscular medio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de manifiesto entre tres y 6 años después. Las principales fuentes de ingreso son la carne, los lácteos y los huevos.

Durante la digestión péptica gástrica se libera de los alimentos y se une al factor R gástrico, se conjuga con el factor intrínseco (FI) sintetizado por las células aprietales del fundus gástrico. A nivel del intestino el complejo cobalamina-FI, que es resistente a enzimas intestinales, se fija a receptores específicos absorbiéndose la cobalamina a nivel de íleon terminal, destruyéndose el factor intrínseco en la célula intestinal. En el plasma se une a transcobalaminas I y II alcanzando concentraciones de 200-900 pg/ml, de ahí se dirige a los depósitos hepáticos o se dispone para su utilización periférica por el sistema hematopoyético, nervioso, epitelio intestinal y genitourinario.

En el caso del ácido fólico no existe síntesis endógena del mismo, siendo las fuentes de ingreso las verduras y las frutas. En la naturaleza hasta el 90% se encuentran en forma de poliglutamatos lábiles y se destruyen con la cocción hasta el 90% de su contenido. Las necesidades están entre 50-200 µg diarios.

Durante la digestión péptica los poliglutamatos se transforman en monoglutamatos, forma en la que se absorben a nivel del duodeno y primeras asas yeyunales. En las células intestinales se transforman en su forma inactiva el metiltetrahidrofolato que se une a la albúmina para transportarse a través del plasma alcanzando concentraciones de 2-15 ng/l, de ahí llega a sus lugares de depósito en el

organismo como son el hígado y los eritrocitos, además de sus destinos a nivel periférico igual que la vitamina B₁₂.

El metabolismo de la cobalamina y del ácido fólico están interrelacionados y dirigidos hacia la síntesis de ADN.

Clasificación de anemias megaloblásticas

Por deficiencia de vitamina B₁₂:

- Aporte insuficiente: vegetarianos estrictos (raro).
- Malabsorción: producción inadecuada de FI: anemia perniciosa (la más frecuente), gastrectomías y ausencia congénita o alteración funcional de FI (rara).
- Enfermedades del íleon terminal: esprúe tropical y esprúe no tropical, enteritis regional, resección intestinal, neoplasias y procesos granulomatosos y malabsorción selectiva de cobalamina (síndrome de Imerslund).
- Factores que compiten con la cobalamina:
 - cestodos del pescado (*Diphyllobothrium latum*), bacterias: síndrome del asa ciega.
 - Fármacos: PAS, colchicina, neomicina, biguanidas, AZT.
 - Otros: Óxido nitroso, déficit de transcobalamina II, homocistinuria y tabaquismo.

Por déficit de ácido fólico:

- Aporte insuficiente: dieta inadecuada en ancianos, alcohólicos, pobres, adolescentes, lactantes.
- Aumento de las necesidades: embarazo, lactancia, prematuros, neoplasias malignas, aumento de la eritropo-

yesis (anemias hemolíticas crónicas), procesos exfoliativos crónicos de la piel, hemodiálisis, hipertiroidismo y enfermedades inflamatorias crónicas.

Malabsorción: esprue tropical y no tropical, enfermedad inflamatoria intestinal, fármacos: fenitoína, barbitúricos y etanol.

– Alteraciones del metabolismo: inhibidores de la dihidrofolato reductasa: metotrexate, trimetoprima, pentamida, alcohol, déficits enzimáticos raros: dihidrofolato reductasa y otros.

Otras formas:

– Fármacos que alteran el metabolismo del ADN: azatioprina, 5-Fu.

– Trastornos metabólicos raros: oroticoaciduria hereditaria.

– Etiología desconocida: anemia megaloblástica refractaria, síndrome de di Guglielmo, anemia diseritropoyética congénita.

Manifestaciones clínicas

En déficit de vitamina B₁₂:

– Por fracaso hematopoyético: síndrome anémico de instauración y evolución lenta con palidez, subictericia y encanecimiento precoz; en ocasiones puede ser asintomático y ser hallazgo precoz en analítica de rutina.

– Afectación epitelial: vitiligo, glositis atrófica, dispepsias, gastritis atrófica, diarrea, malabsorción, aclorhidria.

– Afectación neurológica: primero desmielinización, seguido de degeneración axonal y muerte neuronal (irreversibles). Suelen afectarse los nervios periféricos, cordones laterales y posteriores de la médula espinal y el propio cerebro.

Los signos y síntomas son parestesias, pérdida de sensibilidad en miembros, debilidad y ataxia, Babinsky e hiperreflexia, cambios de personalidad, alteraciones de concentración y memoria, llegando hasta demencias y psicosis. Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer incluso con hematocrito e índices eritrocitarios normales.

En déficit de ácido fólico las manifestaciones hematológicas son las mismas que en el déficit de cobalamina; a diferencia de éste no hay alteraciones neurológicas.

Hay mayor tendencia a padecer desnutrición y suelen presentar consunción. Las manifestaciones gastrointestinales son más difusas y más graves, con diarreas frecuentes, queilosis y glositis.

Diagnóstico

No puede establecerse sólo con criterios clínicos. Es necesario establecer el déficit vitamínico subyacente, descubrir la enfermedad responsable y seguir la respuesta al tratamiento específico administrado.

En déficit de vitamina B₁₂ en sangre periférica encontraremos hasta en el 20% Hb y VCM normales. Habitualmente hallaremos macrocitosis (VCM > 110 es muy sugestivo), diferentes grados de anemia, aumento del ADE y disminución de reticulocitos por eritropoyesis ineficaz. Puede haber también leuco y trombopenia más intensas cuanto más severas sean las anemias. En el examen del fro-

Las causas más frecuentes en Atención Primaria de anemias macrocíticas son el consumo excesivo de alcohol y su patología asociada, y en segundo lugar, las anemias megaloblásticas por déficit de folatos o vitamina B₁₂.

tis sanguíneo vemos distintas formas (poiquilocitos) y distintos tamaños (megalocitosis, anisocitosis), también encontramos hipersegmentación de los neutrófilos (pleocariocitosis).

El estudio de médula ósea no es necesario en casos inequívocos, pero es útil para confirmar anemias megaloblásticas (maduración megaloblástica en médula ósea) y para el diagnóstico diferencial (anemias refractarias y síndromes mieloproliferativos). Se produce hiperplasia de las tres series.

La prueba de Schilling confirma el diagnóstico de anemia perniciosa revelando débil absorción de vitamina B₁₂ radiomarcada que se corrige con la administración de factor intrínseco.

En déficit de ácido fólico el cuadro hematológico es similar al del déficit de cobalamina, pero con menor grado de anemia, VCM, leucopenia y trombopenia. Las características de la serie roja y blanca en sangre periférica y en médula ósea se superponen a las del déficit de cobalamina.

Tratamiento

El inicio del mismo corresponde al especialista. En los casos de déficit de ácido fólico se realizará con:

– Ácido fólico oral a dosis de 5 mg/día hasta curar la causa y normalizar hematología; en los casos en los que la causa no es curable el tratamiento es de por vida. Para iniciar el tratamiento previamente hay que excluir un déficit asociado de vitamina B₁₂ por riesgo de desencadenar manifestaciones neurológicas.

– Ácido folínico de 3-6 mg/día que se utiliza en situaciones especiales y raramente se prescribe por el médico de Atención Primaria.

En casos de anemia perniciosa el tratamiento se realiza con cianocobalamina o hidroxicobalamina 1000 µg por vía intramuscular; se pondrá una dosis diaria la primera semana, dos dosis en la segunda semana, una dosis semanal las semanas tercera y cuarta y una mensual de por vida. En caso de existir manifestaciones neurológicas se administrarán dos dosis semanales los primeros 6 meses y posteriormente una mensual. En general se produce crisis reticulocitaria a los 4-8 días y normalización de cifras de Hb en 4-8 semanas.

Si la anemia megaloblástica es por dietas carenciales (vegetarianos estrictos) se puede tratar dando suplementos de vitamina B₁₂ oral.

Anemias refractarias

Son trastornos hematológicos adquiridos que afectan sobre todo a varones de edad avanzada. Cursan con citope-

nias de grado variable y progresivo además de displasias evidentes en sangre periférica y en médula ósea existe riesgo de transformación leucémica.

Suelen ser idiopáticos pero en ocasiones son secundarios a irradiación, quimioterapia, exposición a derivados del petróleo y amoníaco, óxido de etileno, tratamientos con fenitoína y casos hereditarios.

Clasificación

Se utilizan los criterios del grupo de estudio franco-americano-británico, (FAB) de valor diagnóstico y pronóstico (tabla 6 y 7).

Clínica

En los primeros estadios de la enfermedad suelen estar asintomáticos, suele descubrirse por exploración física o análisis de sangre por otros motivos.

Cuando comienzan los síntomas lo hacen de forma sutil y con molestias generales, frecuentemente por la anemia: debilidad, cansancio, mareos, fatiga, palpitaciones, cefalea e irritabilidad. Por la trombopenia aparece tendencia excesiva al sangrado y aumento de las infecciones cuando la neutropenia es muy intensa.

En la exploración física aparecen rasgos en relación con la anemia, como palidez y taquicardia, raramente esplenomegalia, que si aparece suele ser moderada excepto en la leucemia mielomonocítica crónica. Las adenopatías y la púrpura son raras.

Diagnóstico de laboratorio

En sangre periférica encontramos alteraciones de una o más líneas.

– Serie roja: macrocitosis en ocasiones normocitosis, anisocitosis (ADE aumentado), anisocromía (hemoglobina de distribución heterogénea), poiquilocitosis (ovalocitos, eliptocitos, dacriocitos, acantocitos), punteado basófilo (cuerpos de Howell-Jolly, anillos de Cabot), presencia de eritroblastos y reticulocitos bajos, en ocasiones normales.

– Serie blanca: granulocitos: hipogranulación, agranulación y vacuolización; en neutrófilos cuerpos de Döhle, alteraciones en la segmentación. Suele haber neutropenias frecuentes (en AREB-T) y monocitosis con elementos inmaduros (promonocitos) en la LMMC. La linfopenia no es constante pues no es habitual encontrar blastos en sangre periférica.

– Serie plaquetar: la trombopenia aislada es poco frecuente. Hallamos megacariocitos con anisocitosis, escasa granulación y vacuolización anómala y algún micromegacariocito.

El estudio de la médula ósea se muestra en la tabla 6, es la técnica de diagnóstico y tipificación y debe realizarla el hematólogo, pero el diagnóstico de sospecha debe hacerlo el médico de Atención Primaria.

Debe establecerse diagnóstico diferencial con otros procesos que afecten a la médula ósea, sobre todo las aplasias y los síndromes mieloproliferativos.

Tabla 6. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos según la FAB

Anemia refractaria simple (AR)	A. persistente con displasias
Anemia refractaria sideroblástica (ARS)	AR con sideroblastos en MO >15%
Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)	ARS con 5-20% blastos en MO y < 5% de blastos en sangre
Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T)	ARS con 20%-30% blastos en MO y > 5% en sangre, bastones de Auer.
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	MO como en AREB Monocitosis periférica >1 × 10 ⁹ /l

MO: médula ósea.

Tabla 7. Pronóstico de los síndromes mielodisplásicos según FAB

Tipo FAB	(%)	Supervivencia (meses)*	Transformación leucémica (%)
AR	25	37	11
ARS	18	49	5
AREB	28	9	23
AREB-T	12	6	48
LMMC	17	22	20

*El tiempo de supervivencia media desde el diagnóstico es de 1,5 a 4 años, cuando aparece LMMC es de tres meses.

AR: anemia refractaria; ARS: anemia refractaria sideroblástica; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica.

Tratamiento

Corresponde al especialista. En pacientes menores de 40 años estaría indicado valorar el trasplante de médula ósea. Por encima de esta edad se manejan la quimioterapia, el soporte transfusional y otras medidas coadyuvantes como la eritropoyetina recombinante humana, factores estimulantes de colonias, etc.

Anemias mixtas

Por alcoholismo

El alcoholismo es la primera causa a tener en cuenta ante una anemia megaloblástica o una macrocitosis aislada, dada la alta prevalencia de bebedores excesivos en nuestro país.

El alcohol provoca una acción tóxica sobre médula ósea, interferencias con la síntesis del grupo hem, descenso de todas las series sanguíneas, alteraciones lipídicas de la membrana del hematíe, ferropenia y hepatopatía, además de vacuolización de los eritroblastos.

En la analítica encontramos macrocitosis aislada, anemia macrocítica, a veces normo o microcítica, leucopenia, plaquetopenia, alteraciones de coagulación cuando hay hepatopatía asociada y hemólisis. Además en la bioquímica aparecen la gammaglutamil transpeptidasa y la aspartatoamino transferasa elevadas.

El inicio del mismo corresponde al especialista.

El tratamiento consiste en abstinencia del alcohol y suplementos de ácido fólico si está disminuido, si existe déficit de cobalamina hay que tratarlo antes de dar el ácido fólico. En caso de ferropenia se darán sales ferrosas y vitamina B₆ si la anemia es sideroblástica.

Por hepatopatías

Sobre todo en la cirrosis hepática con hipertensión portal aparece una anemia macrocítica, a veces normocítica de intensidad leve a moderada y etiología multifactorial; la anemia empeora en casos de cirrosis hepática alcohólica.

En la exploración clínica encontramos signos de hepatopatía como eritema palmar, telangiectasias, ictericia o subictericia, hepatomegalia, etc.

En la analítica encontraremos elevación de la gamma-glutamyltransferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina, elevándose más la AST en las hepatopatías alcohólicas y más la ALT en las víricas.

El tratamiento corresponde al de la patología causante de la hepatopatía; en la mayoría de las ocasiones, al no disponer de tratamiento específico, se utilizarán tratamientos coadyuvantes y de soporte.

Por hipotiroidismo

Cuando no se evidencia consumo excesivo de alcohol o hepatopatía hay que pensar en enfermedades tiroideas como causa de anemia macrocítica.

El hipotiroidismo provoca una disminución de la eritropoyesis generando una anemia hiporregenerativa. El diagnóstico se basa en el hallazgo de alteraciones en la hormona tiroestimulante (TSH) o de las hormonas tiroideas. Suele acompañarse de ferropenia y megaloblastosis por problemas de malabsorción de la vitamina B₁₂ y del Fe.

Bibliografía recomendada

- Acedo MS, Hernández B, Jiménez E. Anemias. En: Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica 12 de Octubre 4th ed. Madrid: Grupo MSD, 1998; p. 653-93.
- Babior BM, Bunn HF. Anemias megaloblásticas. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison, Principios de Medicina interna. 14th ed. Madrid: Interamericana-Mc Graw Hill, 1998; p. 745-53.
- Beutler E. Alteraciones de la hemoglobina. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison, Principios de Medicina interna. 14th ed. Madrid: Interamericana-Mc Graw Hill, 1998; p. 737-45.
- Casals J, Matamoros J, Vila J. Anemias macrocíticas. FMC 1999;6(8): 494-508.
- Casals J, Matamoros J, Vila J. Anemias microcíticas. FMC 1998;5 (5):310-20.
- Casals J, Matamoros J, Vila J. Anemias normocíticas. FCM 1999;6(2): 93-105.
- Castro-Malaspina H, O'Reilly RJ. Anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Principios de Medicina interna 14th ed. Madrid: Interamericana-Mc Graw Hill 1998; p. 767-75.
- Domingo A. Problemas hematológicos. En: Martín A, Cano JF, editors. Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica. 4th ed. Madrid: Harcourt SA, 1999; p. 1345-53.
- Enfermedades de la sangre (I). Medicine. 7th ed. (28). Madrid: Idepasa, 1996.
- Farrús M, Pérez A, Mayer MA, Piquer M, Mundet X, Iglesias M. Anemias en atención primaria: etiología y características morfológicas. Aten Primaria 2000;25(4):230-5.
- Hillman RS. Anemias ferropénicas y otras anemias hipoproliferativas. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Principios de Medicina interna 14th ed. Madrid: Interamericana-Mc Graw Hill, 1998; p. 729-37.
- Juncá J. Anemias megaloblásticas. En: Farreras P, Rozman C, editors. Medicina interna 13th ed. Barcelona: Doyma, 1996; p. 1652-6.
- Rosse W, Bunn HF. Anemias hemolíticas y por pérdida aguda de sangre. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Principios de Medicina interna 14th edición. Madrid: Interamericana-Mc Graw Hill, 1998; p. 753-67.