

Anemias & Hemograma - serie roja

Génesis Saraí Henríquez Pérez, Josué David Vasquez Tercero, Jean Kenneth García Canales

Resumen

La anemia se define como la disminución en la concentración de la hemoglobina. La OMS estableció rangos de referencia normales que dependen de la edad y el sexo y que cumpla con los criterios establecidos para índices globulares y concentración de hemoglobina. Los extremos etarios son, usualmente, los más afectados. No se debe caer en el error de considerar a la anemia como un diagnóstico etiológico, sino más bien como síndrome clínico con una causa subyacente que debe ser erradicada con el fin de evitar las complicaciones fisiopatológicas del curso de la misma. La sospecha diagnóstica puede lograrse a través del síndrome constitucional: hiporexia, astenia/adinamia, pérdida significativa involuntaria de peso (5% del peso corporal en los últimos 6 meses); que puede estar acompañada de palidez generalizada y taquicardia. El diagnóstico definitivo requiere pruebas laboratoriales que incluyen, pero no se limitan a, hemograma completo y frotis de sangre periférica.

Palabras clave:

Anemia; Recuento de Células Sanguíneas; Hematología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Explicar los mecanismos fisiopatogénicos de las anemias como referencia a la fisiología sanguínea, hemoglobina e involucramiento de micronutrientes.
- Mencionar los signos y síntomas cardinales para la correcta identificación y clasificación de las anemias.
- Categorizar los parámetros del hemograma en base en las series de maduración celular.
- Interpretar los índices eritrocitarios y su papel fundamental en el diagnóstico.

CÓMO CITAR

Henríquez Pérez, G. S., Vasquez Tercero, J. D., y García Canales, J. K. (2024). Anemias & Hemograma - serie roja. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 243-268). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c304>



INTRODUCCIÓN

El término anemia, utilizado incorrectamente como un diagnóstico, designa un conjunto de síntomas y signos cuyo mecanismo fisiopatológico es necesario definir para comprender su naturaleza esencial y planificar un tratamiento adecuado. Es importante diferenciar los distintos términos técnicos utilizados para describir a las anemias, identificarlos oportunamente y conocer los tratamientos más comunes y efectivos.

La anemia ayuda a los médicos a diagnosticar enfermedades de base, ayuda a corregir la dieta del paciente, o a añadir suplementos alimentarios como a los vegetarianos y cómo esto afecta en la patogénesis de cierto tipo de anemias.

FISIOLOGÍA SANGUÍNEA

Es un fluido corporal con pH levemente alcalino (7.35–7.45). Su principal función es la distribución de nutrientes del intestino a los tejidos, además del intercambio de gases, transporte de productos de desecho, protección frente a organismos invasores y de prevenir, por sí misma, una hemorragia.

Al contener grandes cantidades de anhidrasa carbónica para catalizar la reacción de dióxido de carbono más agua para formar ácido carbónico, que fácilmente se disocia en bicarbonato y un ion de hidrógeno libre al ser un ácido libre. Es esta enzima la que le permite transportar grandes cantidades de CO₂ disueltas en agua o plasma; teniendo, además, una gran implicancia en la regulación ácido-base del organismo.⁶ (Ver Capítulo 10)

Componentes

Plasma

El plasma, un líquido, está constituido por del 90% al 91% de agua por peso, del 6,5% al 8% de proteínas por peso y el 2% de otras pequeñas sustancias moleculares como iones minerales (sodio, potasio, calcio, cloro), pequeñas moléculas orgánicas (aminoácidos, ácidos grasos y glucosa) y proteínas plasmáticas (albúminas, fibrinógeno, entre otras). El

agua del plasma funciona como un vehículo para los materiales que se transportan en la sangre.^{2,7}

Eritrocitos

Son los componentes formes de la sangre más abundantes, son pequeños discos bicóncavos con un diámetro promedio de 7.8 μm y un espesor cercano a los 2.5 μm . Poseen un área superficial enorme y son deformables gracias a su esqueleto proteico lo que les permite pasar casi por cualquier capilar del sistema circulatorio sin romperse.^{2,6,7}

¡RECUERDA!

Los glóbulos rojos son un vehículo de comunicación vital ya que, a través de su alto contenido en hemoglobina, le permite al oxígeno viajar hasta 80 veces más rápido a través del cuerpo.

Leucocitos

Son llamados también glóbulos blancos. Poseen un diámetro mayor al de los eritrocitos. Sin embargo, sólo constituyen el 1% del volumen total de la sangre.

Dentro de sus funciones principales se encargan de la respuesta inmunitaria, identifican y destruyen a células cancerosas y participan en la respuesta inflamatoria y curación de heridas. Se clasifican en dos grandes grupos: granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (linfocitos B, T, NK y macrófagos).^{2,6} (Ver Capítulo 12: SRIS, Sepsis y Antibióticos)

Hematopoyesis

Es la generación de los elementos formes que tiene lugar en el sistema hematopoyético (del griego haima, «sangre», y poiesis, «hacer».)² El sistema hematopoyético comprende todos los elementos formes y sus precursores.^{2,4}

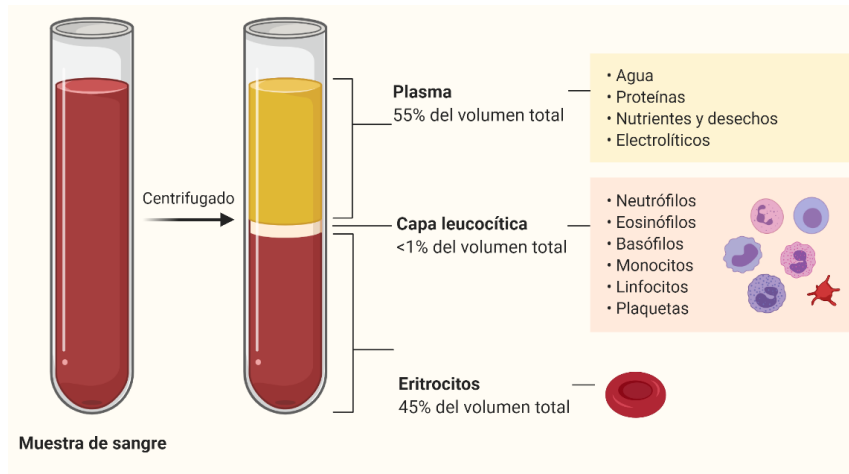
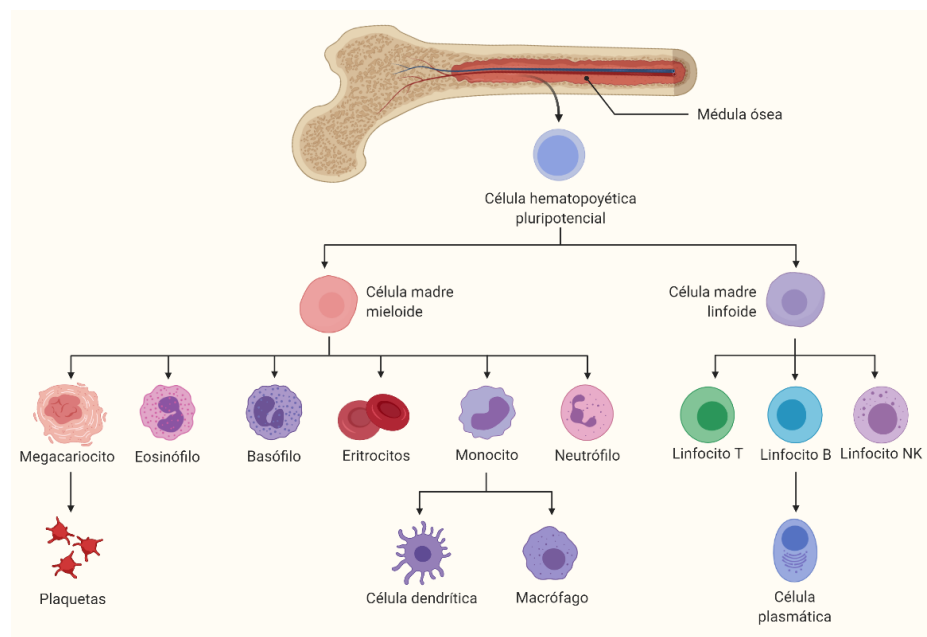


Figura 11-1 Componentes sanguíneos.

La adición de un anticoagulante (p. ej., heparina o citrato) a la sangre extraída de la circulación por flebotomía genera un espécimen de sangre entera. Cuando un espécimen de sangre entera se centrifuga, se separa en 3 capas o fases distintas.²

Figura 11-2 Hematopoyesis: serie blanca y roja.

Todos los precursores de los elementos formes de las series de eritrocitos, mielocitos (granulocito o monocito), linfocitos y megacariocitos (plaquetas) se derivan de una pequeña población de células primitivas llamadas células madre pluripotenciales.^{2,4}



Durante la primera fase, o de hematopoyesis primitiva, circulan en el feto eritroblastos nucleados originados en el saco vitelino. A medida que progresa la embriogénesis, este proceso primitivo se sustituye por la hematopoyesis definitiva, la cual depende de la actividad de las células hematopoyéticas pluripotenciales.⁴ Dichas células, pueden dar lugar al dividirse a dos poblaciones. La primera, idéntica a sí misma, y la segunda de células hematoprogenitoras mieloides, cuya progenie evoluciona hacia un linaje específico; sea eritroide, mieloide o linfóide.

¿SABÍAS QUÉ...

En apariencia, el desplazamiento de la formación de la sangre desde el saco vitelino ocurre por migración hematógena de células progenitoras pluripotenciales. Aunque, también existe evidencia de que éstas no se derivan del saco vitelino, sino de la región mesonéfrica aortogonadal.

Entre la quinta y la sexta semanas de gestación comienza la hematopoyesis en el hígado, el cual aumenta de tamaño hasta la décima semana.

El hígado es el principal órgano hematopoyético entre el tercero y el sexto meses de vida fetal, y esta formación continua hasta la primera semana de vida extrauterina, lo que sucede también en el bazo.^{2,4}

¿SABÍAS QUÉ...

La hematopoyesis hasta el segundo trimestre es principalmente eritroide.⁴

Entre las semanas octava y novena del desarrollo fetal, la hematopoyesis se localiza en la médula ósea y casi al mismo tiempo aparecen las de las series mieloide, eritroide, megacariocítica, histiocítica y la de los macrófagos. Al inicio del tercer trimestre de

gestación, la médula ósea ya se encuentra ocupada por las células que caracterizan a la vida extrauterina y se transforma para entonces en el órgano hematopoyético más importante.^{2,4}

¿SABÍAS QUÉ...

Las células hematopoyéticas pluripotenciales denominadas células tallo, madre o progenitoras se caracterizan por poseer la capacidad de autorrenovación. Tal propiedad le confiere a esta célula (que se encuentra también en la sangre del cordón umbilical y en pequeña cantidad en la sangre periférica) la capacidad de repoblar la médula ósea en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Regulación de la hematopoyesis

Las células que constituyen el microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares, son las encargadas de producir SF, G-CSF, GM-CSF e IL-6, que son citoquinas producidas localmente capaces de estimular la replicación y diferenciación de las distintas líneas hematopoyéticas. La proteína estimulante más conocida es la eritropoyetina (EPO) producida casi en su totalidad en el riñón (90%) y también en el hígado (10%).^{2,4,6}

Maduración de las células en la médula ósea

En la médula ósea normal se encuentran todas las células de la sangre, maduras e inmaduras. En la sangre periférica se identifican, casi siempre, células maduras. En determinadas circunstancias, que pueden ser fisiológicas o patológicas, se observan células inmaduras en sangre periférica.²

¡RECUERDA!

Luego del nacimiento el órgano hematopoyético es prácticamente sólo la médula ósea. Antes de los 5 años, se da en la mayoría de huesos. Antes de los 20 años solamente en huesos largos y planos, como el esternón y las costillas cartilaginosas. El resto se habrá convertido en médula ósea amarilla.²

Eritropoyesis

Eritropoyesis se refiere a la producción de eritrocitos. Después del nacimiento, los glóbulos rojos

se sintetizan en la médula ósea roja. Después de los 20 años de edad, la producción de eritrocitos tiene lugar principalmente en los huesos membranosos de vértebras, esternón, costillas y pelvis.^{2,6}

Los precursores de eritrocitos pasan por una serie de divisiones, cada una de las cuales produce una célula más pequeña conforme el desarrollo hacia eritrocitos maduros continúa.

¡RECUERDA!

La síntesis de hemoglobina comienza en la etapa temprana de eritroblasto y sigue hasta que la célula se convierte en un eritrocito maduro.

TABLA 10-1 ETAPAS DE MADURACIÓN DE LA ERI- TRO- POYESIS

PRONORMOBLASTO
Es una célula unipotencial originada de las células madre pluripotenciales.
1 pronormoblasto = 8-32 eritrocitos
Diámetro 12-20 µm
Más núcleo que citoplasma
1+ nucleolos visibles
NORMOBLASTO BASÓFILO
Diámetro 10-16 µm
Más citoplasma basófilo que el pronormoblasto
Ausencia de nucleolo
NORMOBLASTO POLICROMATÓFILO
Diámetro 10-12 µm
Citoplasma azul grisáceo
Comienza síntesis de hemoglobina
Disminuyen ribosomas
NORMOBLASTO ORTOCROMÁTICO
Diámetro 8-10 µm
Núcleo fragmentado y con 1/4 del volumen celular
Citoplasma rosa-naranja
RETICULOCITO
Diámetro 8-10 µm
Eritrocito joven sin núcleo
Citoplasma con ARN residual y mitocondrias
Permanece 2 días en médula ósea antes de ser liberado a la sangre periférica
ERITROCITO
Diámetro 7-8 µm
Tinte rojizo

Durante su transformación de normoblasto en reticulocito, el eritrocito acumula hemoglobina conforme el núcleo se condensa y por último se pierde. El período de célula madre a surgimiento del reticulocito en la circulación suele tomar alrededor de una semana. La maduración de reticulocito en eritrocito lleva casi 24 horas a 48 horas. Durante este proceso, el glóbulo rojo pierde sus mitocondrias y ribosomas, junto con su capacidad para producir hemoglobina y participar en el metabolismo oxidativo.^{2,6}

¡RECUERDA!

La eritropoyesis depende del estímulo adecuado de la médula ósea, de la integridad anatómica y funcional de ésta y de la disposición de los sustratos químicos necesarios para la síntesis de los componentes de los hematíes.

¡RECUERDA!

La síntesis de hemoglobina comienza en los proeritroblastos y continúa incluso en el estadio de reticulocito de los eritrocitos. Luego, cuando los reticulocitos dejan la médula ósea y pasan al torrente sanguíneo, continúan formando mínimas cantidades de hemoglobina durante otro día más o menos hasta que se convierten en un eritrocito maduro.

¿SABÍAS QUÉ...

La sangre en los seres humanos alberga la hemoglobina dentro del eritrocito, a diferencia de animales inferiores en donde fluye libremente en el plasma.

Hemoglobina

Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de O_2 (O sea, 8 átomos de oxígeno). La hemoglobina se encuentra presente en los eritrocitos es en altas concentraciones. Esta fija oxígeno en los pulmones y lo transporta por la sangre hacia los tejidos y células que rodean el lecho capilar del sistema vascular. Al volver a los pulmones, desde la red de capilares, la hemoglobina actúa como transportador de CO_2 y de H^+ .^{6,8}

¡RECUERDA!

Es la hemoglobina unida al oxígeno la que le confiere el color rojo característico a la sangre. La hemoglobina dentro de los eritrocitos se puede concentrar hasta 34 g/100ml, y es forma el mayor porcentaje de materia dentro del eritrocito. Por lo que, menor concentración de hemoglobina equivale a un menor tamaño de eritrocito.^{6,7}

Metabolismo del hierro

El hierro es el oligoelemento mineral abundante en el cuerpo humano utilizado principalmente para la síntesis de hemoglobina.

¡RECUERDA!

De acuerdo al estado químico existen dos tipos de hierro, el estado ferroso (Fe^{2+}) y el estado férrico (Fe^{3+}). Dependiendo de la procedencia tenemos el hierro hemínico (Procedente de las carnes) y el hierro no hemínico (Procedente de las plantas). El hierro proveniente de los alimentos se encuentra en estado férrico. El hierro hemínico es escaso, pero es el que mejor se absorbe, este entra directamente al enterocito por un mecanismo de endocitosis. Una vez dentro, es atacado por la enzima hemoxigenasa para convertirlo a estado ferroso. En el caso de el hierro no hemínico, es abundante, pero se absorbe en menor concentración. Por esta razón las personas con dietas vegetarianas pueden tener deficiencias de hierro.¹⁵

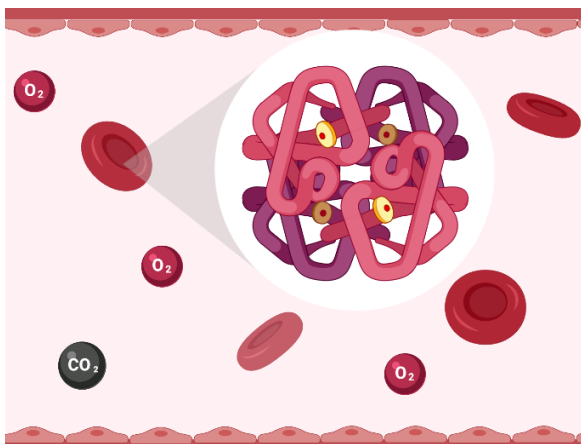


Figura 11-3. Estructura microscópica de la hemoglobina en eritrocitos.

Cada círculo amarillo pequeño representa una molécula de oxígeno (O_2).

El hierro es ingerido en los alimentos unido a diferentes proteínas, este es separado de las proteínas gracias a las peptidasas del estómago; las ingestas promedio de hierro son de 15-20 mg de hierro al día, siendo la absorción de hierro especialmente ineficiente, solo se absorben el 5-10% en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. Esto equivale a una absorción diaria de 1-2 mg/día de hierro.

¿SABÍAS QUÉ...

La excesiva cocción de los alimentos o presencia de calcio disminuye la absorción de hierro hemínico, La absorción de hierro no hemínico depende de factores potenciadores (Ácido ascórbico) e inhibidores (Calcio, DOPA, tetraciclina, antiácidos).¹⁵

Una vez dentro de enterocito el hierro en estado ferroso puede tomar dos vías: unirse a la apoferritina y almacenarse dentro del enterocito en forma de ferritina o salir el enterocito para suplir los requerimientos. El hierro sale del enterocito mediante el transportador *ferroportina 1*, pero para el siguiente paso y unirse a la transferrina necesita convertirse de nuevo a un estado férrico (Fe^{3+}), por lo que la Hefastina una proteína asociada a la *ferroportina 1*, lo convierte del estado ferroso a estado férrico.¹⁵ El enterocito también posee receptores de *transferrina 1* en su membrana basolateral para detectar la saturación férrica de la transferrina y así regular la absorción.

¡RECUERDA!

La regulación de la absorción llevada a cabo por las proteínas reguladoras de hierro en el enterocito es vital, puesto que el hierro no posee un mecanismo de excreción específico una alteración en estos receptores podría causar hemocromatosis.¹⁵

Una vez el hierro unido a la transferrina, este es llevado a los sitios necesarios, principalmente la médula ósea y músculo para la síntesis de hemoglobina y mioglobina; y al hígado para su almacenamiento. La transferrina puede llevar hasta dos átomos de hierro siendo su saturación normal del 25-50%. Cuando la saturación es menor de 15% la eritropoyesis disminuye y cuando la saturación alcanza el 90% el hierro es llevado al hígado para almacenarlo en forma de ferritina.¹⁵ Posteriormente el hierro sale de la vesícula usando de nuevo la proteína transportadora de

metales divalentes tipo 1 (Que transporta hierro solo en estado ferroso Fe^{2+}) o se transporta a través de la proteína estimuladora del transporte del hierro (TSF) que transporta tanto hierro en estado férrico o ferroso. Una vez en el citoplasma, el hierro se utiliza para la síntesis de hemoglobina anteriormente explicada. Los siderosomas son reciclados y la transferrina sin hierro regresa la circulación.¹⁵

¿SABÍAS QUÉ...

La eritropoyetina es un péptido sintetizado por las células intersticiales peritubulares que actúa sobre las proteínas reguladoras del hierro tipo 1 aumentando la expresión de receptores de transferrina; y por consiguiente aumentando la eritropoyesis.¹⁵

Los eritrocitos envejecidos a los 120 días son destruidos por el sistema fagocítico mononuclear donde los macrófagos separan el hierro del grupo hemo. El hierro en estado ferroso se oxida de nuevo gracias a hefastina y es liberada para unirse de nuevo a la transferrina plasmática. La ceruloplasmina es una proteína plasmática transportadora de cobre que también posee la facultad de oxidar el hierro circulante y convertirlo a estado férrico a nivel plasmático para ser transportado.¹⁵

El principal regulador del metabolismo de hierro es la hepsidina; un péptido antimicrobiano producido por el hígado al detectar altas saturaciones de transferrina en los receptores tipo 1 y 2. Al haber exceso de hierro la hepsidina es liberada e inhibiendo los transportadores de *ferroportina 1*; logran así acumular hierro dentro del enterocito y mediante un efecto de retroalimentación negativa disminuyendo la absorción de hierro. Algunos estudios demuestran que la hepsidina también podría actuar inhibiendo también la proteína transportadora de metales divalentes tipo 1 (DMT-1).¹⁵

¡RECUERDA!

De acuerdo a las necesidades celulares el hierro se almacena en forma de ferritina, sobre todo en el hígado. La ferritina sérica es una estimación excelente de los depósitos de hierro en un adulto sano; parece haber una correlación excelente entre las cifras de ferritina sérica y los depósitos.

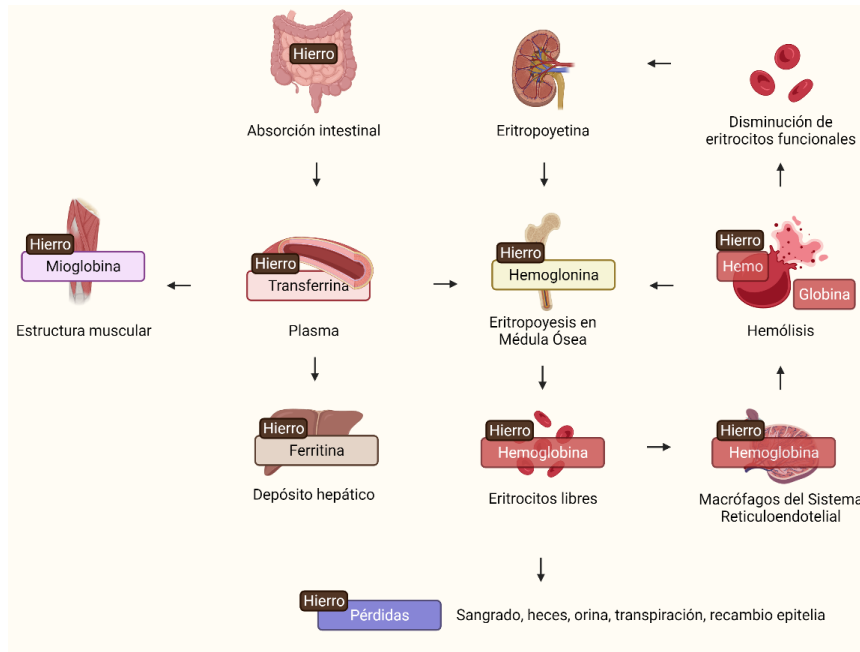


Figura 11-4 Metabolismo del hierro.

La ingesta de alimentos ricos en hierro es el primer paso para la absorción intestinal de dicho mineral. Una vez en el torrente sanguíneo es transportado a través de la transferrina donde es llevado hacia el músculo (mioglobina), hígado (ferritina), médula ósea (síntesis de hemoglobina). Luego de la vida útil de los eritrocitos son reciclados por el sistema reticulo endotelial donde hay lisis del grupo hemo y la globina. El hierro regresa a la médula ósea a través de la transferrina hacia la médula ósea. La disminución de eritrocitos funcionales desencadena la liberación de EPO para aumentar la eritropoyesis.

Síntesis de Hemoglobina

En primer lugar, la succinil CoA, formada en el ciclo metabólico de Krebs, se une a la glicina para formar una molécula de pirrol. A su vez, cuatro pirroles se combinan para formar la protoporfirina IX, que a su vez se combina con hierro para formar la molécula de hemo. Finalmente, cada molécula de hemo se combina con una cadena polipeptídica larga, una globina sintetizada por los ribosomas, formando una subunidad de hemoglobina llamada cadena de hemoglobina.⁶

Hay variaciones ligeras en las diferentes subunidades de cadenas de hemoglobina, dependiendo de la composición en aminoácidos de la porción polipeptídica. Los diferentes tipos de cadenas se denominan cadenas α , β , γ y δ . La forma más común de hemoglobina en el ser humano adulto, la hemoglobina A, siendo una combinación de dos cadenas alfa y dos cadenas beta.

Metabolismo de la hemoglobina

A medida el eritrocito se acerca al final de su vida útil, luego de aproximadamente 120 días, tienen lugar diversos cambios: la actividad metabólica en el glóbulo disminuye, la actividad enzimática declina y el trifosfato de adenosina (ATP) decrece. La cantidad de lípidos en la membrana se reduce y la membrana celular se vuelve más frágil, lo que hace que el glóbulo rojo se autodestruya cuando pasa por lugares

estrechos en la circulación y espacios trabeculares pequeños en el bazo. Es apenas el 10% diario que se descompone y excreta, el 90% restante permanece en la circulación sistémica.²

Células fagocíticas en el bazo, hígado y médula ósea reconocer eritrocitos viejos haciéndolos pasar por diversas reacciones enzimáticas, salvándose 2 componentes esenciales, aminoácidos provenientes de las cadenas de globulinas y el hierro proveniente del grupo hemo, de la molécula de hemoglobina dentro del eritrocito.^{6,2} Gran parte del grupo hemo se convierte en bilirrubina, por los macrófagos que luego es transportada al hígado para conjugarse con el glucorónido y posteriormente ser excretada en bilis, orina o heces.² (Ver Manual 1 Capítulo 7: Ictericia)

Curva de disociación oxígeno-hemoglobina

La hemoglobina no posee afinidad no sólo por el oxígeno, sino por otras sustancias químicas de desecho y productos intermedios del metabolismo del catabolismo de la glucosa.

¡RECUERDA!

La hemoglobina es una proteína dinámica que está en constante cambio, captando y liberando gases. Por consiguiente, la hemoglobina tiene menos afinidad por el oxígeno a un pH bajo.

¿SABÍAS QUÉ...

La hemoglobina tiene mayor afinidad por CO₂ y CO que por el O₂. Además, la unión de CO₂ da una coloración azul a la sangre conocida como cianosis, indicador de baja oxigenación tisular.⁹

Vitaminas

En el citoplasma los folatos (B9) y la cobalamina (B12) participan interactivamente hasta formar adenosilmetionina. Este es compuesto fuente de grupos metilo con el fin de sintetizar creatina, fosfolípidos, proteínas, lípidos, neurotransmisores y metilar ADN y ARN.

¡RECUERDA!

Los fármacos metotrexato, pirimetamina (principalmente en las bacterias) y trimetoprim, inhiben enzimas utilizadas en la replicación de ácidos nucleicos. El transportador de folato reducido también media la captación de metotrexato por las células, razón por la cual este medicamento puede causar anemia aplásica. (Ver más adelante)^{18, 19, 20}

Cobalamina

La vitamina B12 también es necesaria para el trofismo de sistema nervioso, los mecanismos no están claros pero se presume que la deficiencia de B12 disminuye el catabolismo lipídico necesario para la producción de mielina.¹⁸

Requerimientos

La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (sobre todo en la orina y las heces) fluctúa entre 1 y 3 µg, las necesidades diarias también son de alrededor de 1 a 3 µg.¹⁹

¿SABÍAS QUÉ...

Dado que el organismo no tiene la capacidad óptima para degradar cobalamina se estima que las reservas pueden durar hasta 12 meses en el organismo.

Absorción y Transporte

Hay dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, que ocurre por igual a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficaz y permite absorber <1% de una dosis oral. El mecanismo fisiológico habitual es activo; se lleva a cabo en íleon, y esta mediado por el factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas. La cobalamina de los alimentos se libera de complejos proteínicos por enzimas y se una a la glicoproteína salival que pertenece a la familia de las proteínas de unión a cobalamina que se conocen como haptocorrinas. En el intestino la haptocorrina es digerida por la tripsina pancreática y la cobalamina es transferida al factor intrínseco. En el enterocito, el complejo Factor intrínseco-B12 es captado por endocitosis mediada por cubilina (Receptor). En el citoplasma de la célula endotelial, la B12 es liberada y posteriormente ligada principalmente a transcobalamina II (TCII).¹⁹

Folato

Es una sustancia amarilla, cristalina e hidrosoluble. La mayor parte de los alimentos contienen algo de folato. Sin embargo, los que contienen mayores concentraciones son el hígado, la levadura, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos. El folato total del organismo en el adulto es de alrededor de 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante (Alrededor del 97%).^{19, 20} Las necesidades diarias de folato en el adulto son de cerca de 100 µg y de 400 µg en embarazadas, de manera que las reservas bastan para tres o cuatro meses en los adultos sanos antes de que ocurra una deficiencia rápida y grave.²¹

¡RECUERDA!

La vitamina B9 hidrosoluble en forma natural es conocida como folatos y al ácido fólico corresponde a la forma sintética.

Absorción y Transporte

La absorción está mediada por dos proteínas expresadas en la membrana apical del enterocito. Cuando es ingerido en altas dosis, la absorción es

menos eficiente, debido a la saturación del sistema de transporte acoplado a protones. No obstante, pequeñas cantidades de monoglutamatos son absorbidas por difusión pasiva. Todos los días entran a la bilis alrededor de 60 a 90 μg de folato, que se excretan hacia el intestino delgado. El folato se transporta en el plasma, alrededor de un tercio se une con debilidad a la albumina y dos tercios se encuentran libres.²⁰

ANEMIA

Actualmente, la anemia es la cantidad anormalmente baja de eritrocitos o hemoglobina circulantes en la sangre en relación con un valor establecido como adecuado por la Organización Mundial de la Salud según edad y sexo.

¡RECUERDA!

El resultado de la anemia es disminución de la capacidad transportadora de oxígeno. Es importante denotar que, la anemia no es una enfermedad, sino una indicación de cierto proceso patológico o alteración en la función corporal.^{1,2,3}

¿SABÍAS QUÉ...

La palabra anemia proviene del griego ἀναιμία, que tiene el prefijo «an» que significa «sin» y «hemia» que hace referencia o significa «sangre.» Por lo cual, la palabra anemia, etimológicamente significa «sin sangre.» Anteriormente se le consideraba como el empobrecimiento de la sangre.

¡RECUERDA!

El diagnóstico y tratamiento de anemias es de gran interés en las últimas décadas debido a las graves consecuencias de esta patología sobre el crecimiento y desarrollo neurológico del niño y con las consecuencias sobre el aprendizaje, memoria, actividad física, etc.

Criterios

La OMS recomienda definir anemias con un valor de hemoglobina menor a 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en

mujeres adultas. Sin embargo, debe ser considerado el contexto del paciente. Por ejemplo, un paciente geriátrico en quién está mermada la producción de hematíes o en una paciente embarazada donde se alteran sus niveles para mantener correctos los del producto. O incluso en paciente que viven en altas altitudes (tienen valores de hemoglobina más altos como respuesta a la escasez de oxígeno).¹⁰

¿SABÍAS QUÉ...

Se han utilizado numerosos criterios para definir la anemia, como el número de hematíes o el valor del hematocrito, entre otros. Sin embargo, el más utilizado hoy en día es la valoración de la hemoglobina, tamaño y número de eritrocitos.

Fisiopatología

Para que la cifra de hemoglobina esté dentro de los límites de variación en personas sanas, se necesita un equilibrio entre la remoción diaria de glóbulos rojos que alcanzaron el límite de su vida y la formación de la misma cantidad por día en la medula ósea. Este equilibrio depende de los requerimientos de oxígeno a nivel de los tejidos y de la acción de la eritropoyetina condición, que, desde luego, requiere que la médula sea normal (anatómica y funcionalmente), que se cuente con los nutrientes requeridos y que la persona no tenga alguna patología que interfiera con la eritropoyesis.¹²

Disminución de producción

Se caracteriza por una falla medular que imposibilita la diferenciación de los elementos sanguíneos. Como la causa radica en la medula ósea, estas se conocen como anemias centrales y por lo general son hipoproliferativas, pese a que la médula ósea esté dañada o sana, la producción de reticulocitos y sus derivados es mermada. Sus principales causas son:

Alteración de la síntesis de hemoglobina

La alteración más frecuente en este grupo es la anemia por deficiencia de hierro. (Ver más adelante)

Alteración de la eritropoyesis

Pueden incluirse en este grupo: anemias por deficiencia de folatos, secundarias a la infiltración neoplásica de la médula ósea, anemias aplásicas hereditarias y adquiridas, las enfermedades por depósito (enfermedades de Gaucher, Tay-Sacks, Nieman-Pick y otras).

Alteración de la médula ósea por enfermedades sistémicas

En estos casos pueden intervenir diferentes mecanismos patogénicos, entre los que se incluyen los siguientes: enfermedades infecciosas crónicas, anemias secundarias a enfermedades del colágeno: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo; anemia por insuficiencia renal crónica, anemia observada en los tumores sólidos y en otras neoplasias no hematológicas.

Bajo estímulo eritropoyético

Se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias a una alteración en el estímulo eritropoyético; como el hipotiroidismo, desnutrición grave e hipofunción de la hipófisis anterior.

TABLA 10-2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ANEMIAS

DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN
Alteración de la eritropoyesis
Alteración de la síntesis de la hemoglobina
Bajo estímulo eritropoyético
AUMENTO DE LAS PÉRDIDAS
Hemorragia
Lisis celular
Alteraciones metabólicas

Aumento de las pérdidas

En este caso al encontrar una médula ósea funcional, la producción de elementos sanguíneos aumentará al detectar la pérdida extramedular de los mismos, gracias a estos dos conceptos estos tipos de anemias comúnmente se llaman periféricas e hiperproliferativas. También se denominan anemias por pérdidas de hematíes; aquí la producción de elementos sanguíneos es normal, pero una vez que estos salen de la médula se pierden por diferentes

causas: Hemorragia, lisis celular y alteraciones metabólicas¹²

PRINCIPALES ANEMIAS

Las anemias se pueden clasificar por diferentes criterios, pero es importante recordar que independientemente de su clasificación todas las formas están íntimamente relacionadas sobretodo a las manifestaciones clínicas del síndrome constitucional. (Ver más adelante)

Por tiempo de evolución

Anemias agudas

En este tipo de anemias el descenso de hemoglobina es brusco de manera que puede llevar de minutos a pocos días. Esta situación está comprendida en solo dos casos: Hemorragia aguda y anemia hemolítica

Anemias crónicas

Se instalan de manera progresiva durante meses hasta que los mecanismos compensadores son insuficientes. Aquí se encierran la mayoría de las anemias: Anemia ferropénica, anemia megaloblástica y anemias por enfermedades crónicas

Por la funcionalidad de la médula ósea

Desde este punto de vista, las anemias pueden clasificarse respectivamente según la respuesta reticulocitaria: en anemias regenerativas también llamadas hiperproliferativas y arregenerativas o hipoproliferativas.

¡RECUERDA!

El recuento de reticulocitos refleja el estado de actividad de la médula ósea, proporciona una guía inicial útil para el estudio y clasificación de las anemias. Los valores normales de los reticulocitos en sangre periférica se sitúan en torno al 0,5-1% en los primeros meses de vida y el 1,5% después, y ya de forma estable, durante toda la vida.¹³

Anemias regenerativas/hiperproliferativas

Hay un índice de producción de reticulocitos >2.5% causada por una pérdida extramedular de hematíes

la cual gracias a la funcionalidad normal de la médula ósea producirá un aumento en la hematopoyesis y liberación de elementos sanguíneos, incluyendo los reticulocitos.¹⁴

Anemias arregenerativas/hipoproliferativas

Hay un índice de producción de reticulocitos <2.5 debido a la disminución de capacidad de la médula ósea para eritropoyesis.¹³

Por su morfología

Esta se basa en los valores de los índices eritrocitarios, entre los que se incluyen: El volumen corpuscular medio (VCM): 90-100 femtolitros, La hemoglobina corpuscular media (HCM): 27-33 picogramos, Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): 31-35. Hay 3 grupos importantes:¹³

Anemia microcítica hipocrómica

Con un VCM <80 fL, HCM <27 pg y CHCM $<31\%$. Hay eritrocitos más pequeños de los normales e hipopigmentados.

Anemia macrocítica hiperocrómica

Con un VCM >100 fL, HCM >33 pg y CHCM $>35\%$. Contrario al caso anterior, aquí los eritrocitos son más grandes y pigmentados de lo normal.

Anemia normocítica normocrómica

En estos casos, los tres índices eritrocitarios mencionados se encuentran dentro de los valores normales con disminución de la hemoglobina total y/o conteo de glóbulos rojos.¹⁴

Por alteración síntesis de hemoglobina

Anemia ferropénica

La anemia ferropénica es el tipo de anemia más frecuente en todo el mundo y predomina principalmente en la infancia. Consiste en la disminución de la hemoglobina por la deficiencia nutricional de hierro, necesario para la formación de esta.

¿SABÍAS QUÉ...

Aunque el hierro es uno de los elementos más abundante y comunes en la corteza terrestre, resulta irónico que la mayoría de anemias en el mundo sea a causa de su deficiencia padeciendo de esto al menos 2,000 millones de seres humanos en la actualidad.⁴

Esta deficiencia siempre ha sido más frecuente en los estratos pobres de la sociedad y lo demuestra la presencia de coiloniquia en la "mano de Lydney", escultura en bronce de un antebrazo y mano de la cultura celta que muestra claramente las uñas en forma de cuchara, típicas de la anemia por deficiencia de hierro. Este signo lo describió Kaznelson en 1931.⁴

Etiología

Cualquier error en el metabolismo de hierro puede causar una patología por exceso o por deficiencia de hierro. De acuerdo al metabolismo fisiológico del hierro las causas de anemia ferropénica se pueden dividir en tres grupos principales:¹⁴

Etapas y Manifestaciones clínicas

Según el grado de compensación existen tres etapas importantes.

- Depleción de los depósitos

La ferritina sérica es una estimación excelente de los depósitos de hierro en un adulto sano; parece haber una correlación excelente entre las cifras de ferritina sérica y los depósitos. Aquí, la ferritina sérica se halla por debajo de su valor normal, 12 ng/ml.

¡RECUERDA!

La ferritina aumenta su concentración en hepatopatías y enfermedades malignas, así como en infecciones y patología inflamatoria. Estas circunstancias pueden dar un valor aumentado de ferritina en sujetos con deficiencia de hierro. Todos los pacientes con ferritina sérica baja tienen deficiencia de hierro con una especificidad del 100%. Es por esto, que es considerada la prueba diagnóstica definitiva de la anemia ferropénica.¹⁶

- Eritropoyesis con deficiencia de hierro

Eritropoyesis insuficiente, pero con las cifras de hemoglobina permanecen en rangos normales. El diagnóstico en esta fase se puede establecer por el aumento de la saturación de la transferrina; una saturación inferior al 16% parece ser el mejor criterio individual de un aporte defectuoso de hierro a la eritropoyesis. Como resultado, en el frotis de sangre periférica comienzan a aparecer microcitosis. No obstante, los índices eritrocitarios de Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) permanecen normales. En esta etapa ya podemos encontrar síntomas generales como astenia, adinamia, fatiga.¹⁶

- Anemia ferropénica establecida

Descenso de la hemoglobina por debajo de los valores normales, el patrón microcítico hipocrómico se acentúa y a pesar de que puede haber un recuento de reticulocitos aumentados el índice de producción de reticulocitos disminuye. Haciendo que aparezcan síntomas específicos como coiloniquia o pica. El segundo hallazgo que puede aparecer en este estadio es el descenso del volumen corpuscular medio (MCV) y el recuento de reticulocitos está por debajo de su cifra normal de 50.000 células/mcL.^{16,17}

¿SABÍAS QUÉ...

En el caso de Honduras, se reporta deficiencia de hierro en el 60% de lactantes, y 30% de ellos presenta algún grado de anemia por deficiencia de hierro, siendo los más afectados los menores de 1 año y con alta prevalencia en las mujeres de edad fértil.⁵

Tratamiento

Además de recomendación de consumos de alimentos ricos en hierro, se indica la administración de 150-200 mg diarios de hierro elemental repartidos en tres tomas. No parece existir una ventaja entre una sal ferrosa u otra y podemos conseguir estos efectos con 1000 mg de sulfato ferroso, 1500 mg de gluconato ferroso, 1000 mg de succinato ferroso o 600 mg de fumarato ferroso.

¡RECUERDA!

Con estas dosis aumentan los valores de hemoglobina 1 g/dL cada semana, y el tratamiento se debe extender por al menos 4-6 meses o hasta que las concentraciones de ferritina sean mayores a 50 mg/L.¹⁸

¿SABÍAS QUÉ...

En 1902, en Basilea, Bunge escribió que el consumo regular de alimentos deficientes en hierro podía conducir a la anemia. Él mismo demostró que la leche humana posee hierro en escasa cantidad y afirmó que, si bien la deficiencia dietética de este mineral era casi inimaginable, ningún alimento por sí mismo contenía suficiente hierro para ser eficaz en el tratamiento de su deficiencia.

La mejor manera que el organismo tiene para absorber y distribuir el hierro es a través de la vía parenteral. Además, se prefiere siempre la vía oral puesto que la parenteral puede ocasionar una sobrecarga de hierro (hemosiderosis). Sin embargo, en los pacientes que cursan con una patología que altera la absorción de hierro lo más recomendable es utilizar la administración parenteral de hierro dextrano que es el más utilizado por vía IV e IM.¹⁸

Hemoglobinopatías

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas. Las hemoglobinopatías son trastornos complejos y en ocasiones raros que afectan la estructura, la función o la producción de la hemoglobina. Son un grupo de patologías que tienen en común la alteración de la hemoglobina. Las propiedades principales que se alteran en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno.¹⁹

¡RECUERDA!

Las hemoglobinopatías son causantes de anemia por la disminución de la hemoglobina funcional y no por el valor sérico total de esta.¹⁹

Hemoglobinopatías estructurales

Se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina y alteran así las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Así sucede en la drepanocitosis, o aquellas con solubilidad o afinidad de la hemoglobina alterada por el oxígeno.¹⁹

Síndromes talasémicos

Surgen a partir de mutaciones que afectan la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro insuficiente de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas. Esto origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos.¹⁹

Persistencia de hemoglobina fetal (HbF)

Se caracteriza por la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina fetal en la vida adulta.¹⁹

Adquiridas

Consisten en modificaciones de la molécula de hemoglobina por medio de toxinas (metahemoglobinemia adquirida) y anomalías clonales en la síntesis de hemoglobina (concentración alta de HbF en preleucemia y talasemia α en las enfermedades mieloproliferativas).¹⁹

Por alteración en la eritropoyesis

Anemia megaloblástica

Todos los trastornos que provocan cambios megaloblásticos tienen en común una alteración en la velocidad con que se sintetiza o dispone de los cuatro precursores inmediatos del DNA: adenina y guanina (purinas), timina y citosina (pirimidinas).

TABLA 10-3 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

POR DEFICIENCIA DE FOLATOS	POR DEFICIENCIA DE COBALAMINA
Déficit dietético	Déficit dietético
Etilismo crónico y cirrosis hepática	Vegetariano estricto
Aumento de las necesidades	Recién nacidos de madres con déficit de cobalamina
Embarazo	Déficit de factor intrínseco
Lactancia	Anemia perniciosa
Síndromes hemolíticos crónicos	Gastrectomía parcial o total
Procesos inflamatorios crónicos y neoplasias	Ingesta de productos cáusticos
Hipertiroidismo	Defecto funcional de factor intrínseco
Malabsorción intestinal	Alteración de la susceptibilidad al medio ácido
Congénita	Pérdida de afinidad por el receptor intestinal
Inducida por fármacos	Malabsorción intestinal
Inducida por etanol	Insuficiencia de la actividad proteásica pancreática
Alteraciones de la mucosa intestinal	Pancreatitis crónica
Esprúe tropical y no tropical	Síndrome de Zollinger-Ellison
Enfermedad de Crohn	Alteración de la mucosa ileal (receptores del FI)
Resección quirúrgica	Adquiridas
Fármacos antagonistas del ácido fólico	Enfermedad de Crohn

TABLA 10-3 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

POR DEFICIENCIA DE FOLATOS	POR DEFICIENCIA DE COBALAMINA
Metotrexato	Esprúe tropical y no tropical
Primetamina	Tuberculosis
Trimetropin	Linfoma
Pentamidina	Inducida por medicamentos
Triamterena	Zidovudina
Trastornos congénitos del metabolismo de folatos	Neomicina
	Colchicina
	Paraaminosalicílico
	Metotrexato
	Azatriopina
	Fluorouracilo
	Difenilhidantoína
	Anticonceptivos orales
	Congénita
	Síndrome de Immerslund-Grasbeck
	Hemodiálisis
	Pérdidas urinarias (Insuficiencia Cardíaca Congestiva)
	Aumento de las necesidades
	Embarazo
	Hipertiroidismo

Etiología

Disminución en la ingesta o alteración en la absorción y metabolismo de las vitaminas B9 y B12.

¡RECUERDA!

Los pacientes alcohólicos crónicos pueden desarrollar atrofia gástrica disminuyendo la absorción de nutrientes, entre ellos, las vitaminas previamente mencionadas.

Manifestaciones clínicas

El dato más constante del fracaso de la hematopoyesis es la anemia. La glositis atrófica de Hunter es la alteración epitelial más frecuente. La lengua aparece lisa y despapilada, roja y dolorosa, con pérdida parcial del sentido del gusto y sensación de quemazón. Otras alteraciones epiteliales pueden afectar al aparato urinario, vagina y cérvix. Las alteraciones neurológicas, secundarias a desmielinización de los cordones laterales y

posteriores de la médula espinal, son características de la deficiencia de cobalamina y no aparecen en la deficiencia de folatos.

¿SABÍAS QUÉ...

Los trastornos neurológicos pueden aparecer sin acompañarse de anemia y el grado de afectación neurológica no se relaciona con la gravedad de la anemia; de hecho, en los pacientes con «menos» anemia la afectación neurológica es «mayor».

El síntoma más frecuente y que inicialmente indica la afectación del sistema nervioso central es la aparición de parestesias, inicialmente localizadas en la punta de los dedos. Uno de los signos que aparecen más rápidamente es la disminución de la sensibilidad vibratoria y posicional. En estados más avanzados aparecen marcha atáxica y, debido a la alteración de los cordones laterales, debilidad, marcha «en segador» o espasticidad, junto al signo de Babinski, hiperreflexia y clonus. Las manifestaciones neuropsiquiátricas se describen cada vez con mayor frecuencia y en estos casos sí pueden aparecer en el contexto de la deficiencia de ácido fólico.

Otros hallazgos clínicos son la hiperpigmentación generalizada reversible mediante tratamiento específico; la esterilidad, más frecuente en la carencia de cobalamina que en la de folatos; alteraciones de la actividad bactericida en la deficiencia de B12, con alta incidencia de tuberculosis, y reducción de determinadas subpoblaciones de linfocitos en la deficiencia de folatos.²²

Anemia perniciosa

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de anemia megaloblástica en nuestro medio y es consecuencia de una deficiencia de B12 debido, a su vez, a la disminución o ausencia de factor intrínseco (FI) por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de las células parietales productoras de éste.²⁴

Diagnóstico

TABLA 10-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

ANOMALÍAS FRECUENTES
Hipersegmentación de neutrófilos
Hemoglobina <11,5 g/dl
Volumen Corpuscular Medio >99 fl
Leucopenia y trombocitopenia
Aumento de LDH y bilirrubina indirecta
Incremento de la saturación de transferrina
Aumento de la concentración de homocisteína
MÉDULA ÓSEA
Hiperplasia eritroblástica con madurez asincrónica
Eritropoyesis ineficaz
Precusores anormalmente grandes de las 3 series
CONCENTRACIONES DE FOLATOS
En suero <3 ng/ml
Eritrocíticas >150 ng/ml
CONCENTRACIONES DE VITAMINA B12
En suero <100 pg/ml

Tratamiento

La deficiencia de B9 es más frecuente que la deficiencia de B12 puesto que esta es la que participa en la síntesis de la vaina de mielina. Si se desconoce la etiología del cuadro clínico se recomienda tratar con B12.²²

No es posible confiar en la vía oral para el tratamiento eficaz en individuos con deficiencia notoria de B12, hematopoyesis anormal o déficit neurológico. Por tanto, el preparado más conveniente para tratar un estado de deficiencia de B12 es por vía intramuscular o subcutánea profunda, pero nunca debe aplicarse por vía intravenosa.²³

B9

El ácido fólico generalmente se administra por vía oral por ser la manera más barata.

¡RECUERDA!

Se aconseja que toda mujer en etapa fértil consuma ácido fólico para aminorar la incidencia de defectos del tubo neural. Además, los ancianos y pacientes con síndromes hemolíticos crónicos deben recibir tratamiento con suplementos de ácido fólico.²³

¡RECUERDA!

Es muy importante definir con exactitud el defecto vitamínico causante de la anemia megaloblástica, puesto que la administración de B12 a pacientes con deficiencia de B9 puede corregir parcialmente las alteraciones megaloblásticas. A la inversa, la administración de B9 a pacientes con deficiencia de B12 induce la mejoría hematológica, pero empeora el cuadro neurológico.

Por un bajo estímulo eritropoyético

Insuficiencia renal crónica

Tipo de anemia hipoproliferativa con morfología normocítica normocrómica. La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a causas multifactoriales. La más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual es producida por el riñón en condiciones normales.

La deficiencia de hierro es común en los pacientes con enfermedad renal crónica por múltiples mecanismos como la hemodiálisis y las pérdidas gastrointestinales. Las toxinas urémicas tienen el efecto de suprimir la eritropoyesis; la evidencia apoya que ejercen un efecto inhibitor sobre las unidades formadoras de colonias eritroides.

¡RECUERDA!

El papel de la eritropoyetina sobre la producción de eritrocitos es prevenir la apoptosis de progenitores eritroides, predominantemente sobre el brote y la unidad formadora de colonias eritroides, y estimular la proliferación y diferenciación de proeritroblastos y normoblastos.

¿SABÍAS QUÉ...

Si bien se han identificado varios mecanismos de cómo contribuye a la anemia, uno de los más importantes es la osteítis fibrosa, complicación que disminuye la respuesta al efecto de la eritropoyetina.

Los agentes estimulantes de eritropoyesis que actualmente están disponibles son eritropoyetina alfa, eritropoyetina beta y darbepoyetina alfa. Se debe evitar las transfusiones sanguíneas debido a la acumulación de hierro secundaria a la misma.²⁵

¿SABÍAS QUÉ...

En etapas avanzadas de insuficiencia renal donde además de anemia existe una insuficiencia cardíaca conocida como síndrome cardio-renal-anémico.²⁶

Por pérdida de hematíes

Hemólisis

El síndrome de anemia hemolítica involucra un grupo de patologías que tienen como manifestación común la destrucción y/o remoción de los glóbulos rojos de la circulación antes de que se cumpla su vida media de 120 días. Tiene amplia relación con procesos infecciosos, tóxicometabólicos y neoplásicos. Incluso, puede ser la primera manifestación de una enfermedad hereditaria.²⁷

Hemólisis intravascular

La destrucción del glóbulo rojo se debe a trauma mecánico secundario a daño endotelial (anemia microangiopática) o destrucción directa (válvulas protésicas- marcha). Así mismo la fijación, activación del complemento en la superficie celular (anemia hemolítica autoinmune) y los agentes infecciosos (malaria, VIH, babeiosis) pueden causar daño directo a la estructura del glóbulo rojo, condicionando la degradación y destrucción del mismo.

Hemólisis extravascular

La destrucción y depuración de los eritrocitos con alteraciones en la membrana (esferocitosis, eliptocitosis hereditaria) o alteraciones intrínsecas del glóbulo rojo (hemoglobinopatía, deficiencia enzimática) es realizada por los macrófagos del bazo y del hígado. En el abordaje diagnóstico el dato de laboratorio más característico de hemólisis es la reticulocitosis. En otras palabras, una anemia hiperproliferativa normocítica normocrómica.²⁷








	A	B	AB	O
Antígenos presentes en los eritrocitos				
Anticuerpos presentes en el plasma			Sin anticuerpos	
Puede donar sangre a:	Tipo A Tipo AB	Tipo B Tipo AB	Tipo AB	A todos
Puede recibir sangre de:	Tipo A Tipo O	Tipo B Tipo O	De todos	Tipo O

Figura 11-5 Tipo de Sangre según el sistema ABO.

Los eritrocitos presentan antígenos de membrana heredados de manera autosómica dominante. Al momento que el sistema inmune diferencie lo propio de lo no propio, atacará a los eritrocitos con antígenos diferentes a los propios generando anticuerpos. Esto dictaminará que tipo de sangre podrá recibir o donar el individuo. De no obtener la sangre adecuada, el sistema inmune desencadena respuestas humorales y celulares que culminan en hemólisis.

Hemorragias

Cuando se pierde sangre, el cuerpo absorbe agua rápidamente de los tejidos hacia el torrente sanguíneo con el fin de mantener los vasos llenos. Como resultado, la sangre se diluye y el hematocrito (el porcentaje de glóbulos rojos en la cantidad total de sangre del organismo o volumen total de sangre) se reduce. Con el tiempo, una sobreproducción de glóbulos rojos por la médula ósea llega a corregir la anemia. Sin embargo, con el paso del tiempo, la hemorragia reduce la cantidad de hierro en el organismo, lo que impide que la médula ósea aumente la producción de nuevos glóbulos rojos para reemplazar los que se han perdido. La pérdida crónica de sangre (o de larga duración) es mucho más frecuente que la pérdida aguda de sangre y puede provenir de diferentes partes del cuerpo. A diferencia de las grandes cantidades de sangre perdida pasan fácilmente inadvertidas. Por ejemplo, una pequeña cantidad de sangre puede no ser visible en las heces. Este tipo de pérdida hemorrágica se conoce como sangre oculta frecuente en tubo digestivo y sistemas genitourinarios. Este tipo de anemia es tratada principalmente con transfusiones sanguíneas.

¡RECUERDA!

Siempre que se diagnostique anemia microcítica hipocrómica y la etiología no sea evidente se debe pensar en microhemorragias de tubo digestivo diagnosticadas a través de sangre oculta en heces, "Guayaco." Si esta se encuentra positiva, es mandatorio realizar una endoscopia y/o colonoscopia según los hallazgos de la historia clínica.

Por la estructura del eritrocito

Anemia drepanocítica

También conocida como anemia de células falciformes, es una hemoglobinopatía estructural de origen genético, caracterizada por la presencia de hemoglobina S, que, debido a la presión inmigratoria, es cada vez más frecuente en nuestro medio. La hemoglobina anormal es inestable, tiende a polimerizarse y ocluir la microcirculación, produciendo manifestaciones multisistémicas tanto agudas como crónicas, y aumenta la susceptibilidad a infecciones²⁷

La drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural.

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el producto de la sustitución de un ácido glutámico por valina en la cadena de β globina.

¿SABÍAS QUÉ...

La mutación surgió en al menos cinco momentos diferentes (cuatro en África y uno en Asia) –los llamados haplotipos– hace unos 4.000 años y se mantuvo gracias a la especial protección que confiere frente a la malaria.²⁷

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación; eso altera su solubilidad distorsionando al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de una hoz (falciformación), lo que impide su circulación por la red microvascular (vasooclusión) y favorece su destrucción (anemia hemolítica). Se caracteriza por favorecer la deshidratación celular, aumentando la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea. El daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia de la túnica íntima, contribuyendo a la vasooclusión. Además, debido al daño endotelial y a la isquemia originada se liberan mediadores inflamatorios que interaccionan con los leucocitos y los macrófagos, y que modulan toda la respuesta local y podrían explicar en parte la enorme variabilidad clínica en la expresión de la enfermedad. En el bazo, el exceso de hematíes dañados sobrepasa su capacidad de filtro, impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) y posteriormente se produce una fibrosis progresiva (autoesplenectomía). Posee alta susceptibilidad a infecciones por virus capsulados.

¡RECUERDA!

La vasooclusión e isquemia tisular (productoras de disfunción orgánica aguda y crónica), la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los tres problemas que condicionan la clínica de la enfermedad.²⁷

Manifestaciones clínicas

La primera manifestación clínica de la enfermedad suele ser la llamada "dactilitis", que es una tumefac-

ción dolorosa de las manos y/o de los pies producida por vasooclusión de los huesos subyacentes. Otras manifestaciones clínicas de inicio pueden ser las infecciones invasoras por neumococo, el secuestro esplénico, la anemia descubierta en infecciones comunes o en el llamado síndrome torácico agudo. También incluye anemia, dolores recurrentes musculoesqueléticos o abdominales, crisis aplásicas, síndrome torácico agudo, esplenomegalia y colelitiasis.²⁷

Al realizar el estudio analítico, se encuentran datos de anemia hemolítica. El frotis suele presentar anomalías en la morfología del hematíe con presencia de células “densas” (pequeñas y deshidratadas) y drepanocitos o hematíes en hoz, en niños menores de 6 meses pueden no verse manifestaciones por los niveles altos de Hb F.

¡RECUERDA!

Una vez diagnosticado, no se debe olvidar el estudio de todos los miembros de la familia para un correcto consejo genético.²⁷

Esferocitosis hereditaria

Cualquier alteración cualicuantitativa de las proteínas de membrana se traduce en una menor capacidad de deformación del eritrocito y una relación superficie/volumen alterada. La esferocitosis hereditaria (ESH) es una anemia hemolítica de observación frecuente, en la cual la espectrina, ankirina, proteína 4.2, banda 3 patológicas llevan a la formación de hematíes de forma esférica, osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo. Así, la morfología eritrocitaria puede variar según se produzca ganancia o pérdida de superficie o de volumen; las células que sufren una disminución de la relación superficie/volumen (por ejemplo, esferocitos, estomatocitos) tienen muy limitada capacidad para atravesar los sinusoides esplénicos y, por lo tanto, son rápidamente destruidas. Por el contrario, el aumento en la relación superficie/volumen (por ejemplo, dianocitos) es generalmente inocuo y asintomático.²⁸

¡RECUERDA!

Las dos principales funciones de la membrana eritrocitaria son el mantenimiento de la integridad estructural y el control de la permeabilidad catiónica.

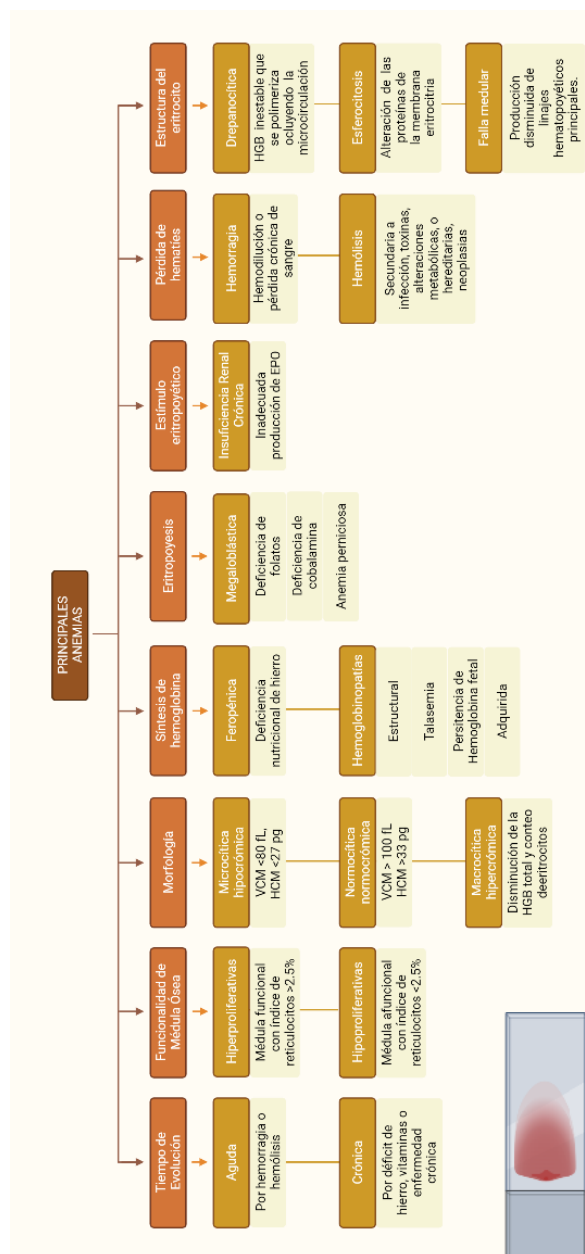


Figura 11-6 Diferentes tipos de anemias según patrón fisiopatológico, morfológico o endocrinológico alterado.

Mapa conceptual de los distintos tipos de anemias. Pueden estar correlacionadas entre ellas. El método “gold-standard” para diagnosticar anemias es el frotis de sangre periférica.

Fallo medular o anemia aplásica

Producción disminuida de uno o más de los linajes hematopoyéticos principales.

Fallo medular primario

La disminución de la hemopoyesis se debe a una enfermedad primaria de la médula ósea, en cuya etiopatogenia intervienen alteraciones genéticas de

las células madre hemopoyéticas y fenómenos de autoinmunidad.

Fallo medular adquirido

Consecuencia de fenómenos inmunes o de otros componentes que intervienen en la hemopoyéticas. Es un síndrome caracterizado por pancitopenia periférica y médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica.³⁰

Es recomendable un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes. Si la causa es secundaria a un fármaco este se debe eliminar. Las opciones terapéuticas disponibles son: trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) de donante relacionado histoiéntico: tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años. Tratamiento inmunosupresor (IS): en pacientes sin indicación de TCPH o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado.

¿SABÍAS QUÉ...

La pseudoanemia dilucional se produce al existir un aumento de volumen plasmático sin el consecuente aumento de la hemoglobina o hematíes. Al valorar hemoglobina en ese estado se encuentra baja en relación al volumen sanguíneo total. Se presenta en situaciones en las que existe un aumento del volumen plasmático (embarazo, ICC, hipoalbuminemia, esplenomegalia o hipersplenismo, ortostatismo). El ejercicio intenso también conlleva a un aumento del 25% del volumen intravascular, por eso también es conocida como anemia del deportista.^{29,30}

TABLA 10-5 PRINCIPALES FÁRMACOS QUE CAUSAN AAA

FAMILIA	FÁRMACOS
Antibióticos	Cloranfenicol
	Sulfonamidas
	Cotrimoxazol
	Linezolid

TABLA 10-5 PRINCIPALES FÁRMACOS QUE CAUSAN AAA

FAMILIA	FÁRMACOS
Antiinflamatorios	Penicilamina
	Fenilbutazona
	Indometacina
	Diclofenac
	Naproxeno
	Piroxicam
	Sulfasalazina
Anticonvulsivantes	Fenitoína
	Carbamacepina
Antitiroideos	Carbimazol
	Tiuracilo
Antidepresivos	Fenotiazinas
Antidiabéticos	Clorpropamida
	Tolbutamida
Antimaláricos Otros	Mebendazol
	Tiazidas
	Alopurinol

SÍNDROME CONSTITUCIONAL

Bajo el término de síndrome constitucional se engloba la manifestación de astenia, anorexia y pérdida involuntaria de peso (igual o mayor al 5% del peso corporal total en menos de seis meses). Por separado o juntas, estas manifestaciones acompañan a muchas enfermedades cuyo diagnóstico se formula por otros síntomas y signos específicos. Sin embargo, en ocasiones, son el motivo principal de consulta, sin que el paciente refiera otros datos orientadores. Ello obliga a indagar de forma rigurosa las posibles causas del trastorno. Por lo general coexisten las tres manifestaciones (astenia, anorexia y pérdida de peso), pero a veces solo existe una o dos. Las causas del síndrome constitucional son variadas, pero en una primera aproximación pueden dividirse en tres grandes grupos: psiquiátricas, neoplásicas y orgánicas no neoplásicas.

TABLA 10-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ANEMIA APLÁSICA

SERIE ALTERADA	ANEMIA APLÁSICA		
	LEVE	MODERADA	SEVERA
Eritroide	Hb <10 gr/dL	Reticulocitos <20 x10 ⁹ /L	Reticulocitos <20 x10 ⁹ /L
Neutrofilia	1,5-0,5 x10 ⁹ /L	0,5-0,2 x10 ⁹ /L	< 0,2 x 10 ⁹ /L
Plaquetaria	50-20 x10 ⁹ /L	< 20 x10 ⁹ /L	< 20 x10 ⁹ /L
Celularidad medular	Disminuida	<25%	<25%

TABLA 10-7 CRITERIOS DE ANEMIA SEGÚN VALORES DE HGB DE ACUERDO A LA EDAD Y SEXO

POBLACIÓN	HGB NOR-MAL	ANEMIA		
		LEVE	MODERADA	SEVERA
Niños de 6-59 meses	≥ 11	10-10.9	7-9.9	<7
Niños de 5-11 años				
Niños de 12-14 años	≥ 12	11-11.9	8-10.9	<8
Mujeres +15 años	≥ 12	11-11.9	8-10.9	<8
Mujeres embarazadas	≥ 11	10-10.9	7-9.9	<7
Hombres de +15 años	≥ 13	10-12.9	8-10.9	<8

TABLA 10-8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DE LA ANEMIA

ANEMIA MODERADA
Síntomas Generales
Palidez de piel y mucosas
Decaimiento
Anorexia
Manifestaciones circulatorias
Taquicardia
Hipotensión arterial
Manifestaciones neuromusculares
Sensación de mareo y vértigo
Cansancio precoz
ANEMIA GRAVE
Cefalea
Visión borrosa
Falta de concentración
Disnea
Hipersensibilidad al frío
Pica
Coiloniquia
Fatiga y mialgias

¿SABÍAS QUÉ...

Un signo característico del síndrome constitucional es la presencia de anemia que explica algunos de sus síntomas y por lo general se encuentra dentro de las causas etiológicas. Dada la variedad de causas de naturaleza diversa, el tratamiento del síndrome constitucional depende básicamente de su etiología.³¹

EXPLORACIÓN FÍSICA EN ANEMIAS

Se debe evaluar el grado de palidez, la presencia de ictericia que podría orientar a procesos hemolíticos, las petequias se atribuyen a procesos medulares con alteración de la plaquetas, la revisión de la uñas arroja datos importantes en anemia ferropénica así como una lengua despapilada, dolorosa y roja es característica de anemia megaloblástica por deficiencia de B12 (Glositis de Hunter). La esplenomegalia hace pensar en procesos linfoproliferativos. El dolor a percusión del esternón se conoce como signo de Craven y manifiesta el estado de sensibilidad e excesivo trabajo medular.³²

HEMOGRAMA

Número de hematíes (por unidad de volumen)

No es fiable para el diagnóstico de anemia. En general se observa disminuido en caso de anemia y elevado en algunas talasemias o en la policitemia.

Concentración de Hemoglobina (HGB) en gramos/decilitro

Es el parámetro que mejor define la anemia. Puede calcularse multiplicando el número de hematíes (normocíticos, normocrómicos) $\times 3$. Debe tenerse en cuenta el volumen plasmático (puede existir hemodilución o hemoconcentración).

Hematocrito (Hto, %)

Es el volumen que ocupan los hematíes respecto al total de sangre. Puede calcularse multiplicando la [Hb] $\times 3$. La interpretación de sus variaciones es similar a la Hb.

Volumen corpuscular medio (VCM, fL)

Representa la media del volumen de los hematíes. Equivale al $Hto [\%] \times 1000 / \text{eritrocitos} [\times 10^9 / l]$.

Hemoglobina corpuscular media (HCM, pg).

Informa del contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la $Hb [g/dl] / \text{eritrocitos} [\times 10^{12} / l]$. Puede estar disminuido (hipocromía) o aumentado (hipercromía) y en general se correlaciona con el VCM (está disminuido en las anemias microcíticas y elevado en las macrocíticas).

Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM, g/dl)

Es la $Hb [g/l] / Hto [\%]$. Se encuentra elevado cuando hay deshidratación eritrocitaria, como en la esferocitosis hereditaria o la drepanocitosis. Puede estar disminuida en la anemia ferropénica.

Recuento de reticulocitos (valores absolutos, %)

Su valor está referido a una concentración normal de eritrocitos y no tiene en cuenta la salida prematura de reticulocitos desde la médula ósea, como sucede en la anemia debido al estímulo eritropoyético compensador. Disminuye el periodo de maduración intramedular y se alarga en sangre periférica (por ello, debe "corregirse" esta desviación para evitar una falsa imagen de aumento de la capacidad regenerativa de la médula ósea).³⁴

PARTICULARIDADES DIAGNÓSTICAS

Para hacer el diagnóstico de anemia se debe clasificar en hipoproliferativa o hiperproliferativa según el recuento de reticulocitos. Luego, clasificar de acuerdo a la morfología eritrocitaria basándose en parámetros del volumen eritrocitario y la hemoglobina corpuscular media. El siguiente paso en el diagnóstico es la realización de pruebas especiales que dependerán de la sospecha diagnóstica. Entre ellas, el frotis de sangre periférica.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea consiste en la extracción de una muestra de médula ósea para su estudio histológico. Es una prueba asequible, sencilla y con pocas complicaciones técnicas para el personal experimentado. Sin embargo, esta solo se indicada si con los demás exámenes complementarios no hemos llegado a un diagnóstico específico de la anemia. Es principalmente indicado en el síndrome de anemia aplásica y en procesos linfoproliferativos. También sirve como herramienta diagnóstica complementaria a otras patologías que involucran la médula ósea.³⁵

Ideas Clave

- La anemia es un síndrome clínico complejo que enmascara detrás de sí una patología subyacente que debe ser tratada con el fin de evitar la reaparición de anemia.
- A pesar de todos los avances tecnológicos, sociales y científicos sigue siendo de alta prevalencia y morbilidad en países subdesarrollados.
- Las etiologías más frecuentes se ven asociadas principalmente a deficiencias nutricionales, recibiendo especial mención la deficiencia de hierro y vitaminas B9 y B12.
- Fundamentalmente, el diagnóstico de las anemias es meramente clínico. Sin embargo el hemograma juega un papel primordial para su clasificación, siendo este un examen laboratorial de rutina.
- El hemograma es una prueba laboratorial relativamente rápida y fácil de interpretar. No obstante, el mejor método para diagnosticar una anemia y su clasificación específica requiere de estudios complementarios como un frotis de sangre periférica, y, en ocasiones, hasta biopsia de médula ósea.
- Las anemias no deben ser consideradas como un diagnóstico clínico, más bien, deben hacer sospechar al clínico que esta es secundaria a otro proceso fisiopatológico, el cual se debe investigar y diagnosticar precozmente para evitar las secuelas a largo plazo.
- La clasificación del síndrome anémico incluye distintas variables a considerar. Entre ellas: el tiempo de evolución, síntesis de hemoglobina, eritropoyesis, funcionalidad de la célula, morfología, concentración de hemoglobina, estímulo eritropoyético, pérdida de hematíes, y estructura del eritrocito.
- El principal factor determinante para valorar un síndrome anémico a través de un hemograma es la concentración de hemoglobina según los parámetros dictaminados por la Organización Mundial de la Salud.
- Las manifestaciones clínicas de un individuo con anemia pueden variar en un amplio espectro de signos y síntomas asociados. En su gran mayoría pueden englobarse, pero no limitarse a, ser parte del síndrome constitucional.
- El síndrome constitucional está compuesto por astenia, fatiga, pérdida de peso involuntaria mayor al 5% en menos de 6 meses, e hiporexia o anorexia.
- El síndrome anémico también se puede acompañar de palidez generalizada, debilidad, coiloniquia, pica, cefalea, visión borrosa.
- El tratamiento de cada anemia depende de la causa relacionada; ya sea contrarrestar las deficiencias nutricionales u hormonales.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos principales involucrados en la patogenia de la anemia?
2. ¿Cuál es la clasificación de las anemias?
3. ¿Cuáles son los tipos de anemia según tiempo de evolución?
4. ¿Cuáles son los tipos de anemia según la funcionalidad de la médula ósea?
5. ¿Cuáles son los tipos de anemia según la morfología del eritrocito?
6. ¿Cuáles son los tipos de anemia según las alteraciones en la síntesis de hemoglobina?
7. ¿Cuáles son los tipos de anemia según las alteraciones en la eritropoyesis?
8. ¿Cuáles son las principales etiologías de anemia megaloblástica según la deficiencia vitamínica asociada?
9. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas de elección para anemia megaloblástica?
10. ¿Cuáles son los tipos de anemia según el estímulo eritropoyético?
11. ¿Cuáles son los tipos de anemia según el tipo de pérdida de hematíes?
12. ¿Cómo se clasifican los tipos sanguíneos según el sistema ABO?
13. ¿Qué combinaciones de transfusión según tipos de sangre pueden ocasionar hemólisis?
14. ¿Cuáles son los tipos de anemia según la estructura del eritrocito?
15. ¿Qué familias farmacológicas pueden ocasionar anemia aplásica?
16. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos en anemia aplásica?

17. ¿Cuáles son los criterios de anemia según valores de hemoglobina de acuerdo a la edad y sexo de la población?
18. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas frecuentes en pacientes con anemia moderada o grave por deficiencia de hierro?
19. ¿Qué valores del hemograma ayudan a determinar particularidades diagnósticas en el síndrome anémico?
20. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos considerados como gold standard en el síndrome anémico?
21. ¿Cuándo debe considerarse la realización de biopsia de médula ósea?

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino de 29 años de edad se presenta a la emergencia de medicina interna con historia de astenia, hiporexia y pérdida de peso involuntaria (aproximadamente 10 kg en los últimos 6 meses. Peso anterior 72 kg. Peso actual 61.3 kg). Antecedentes personales no patológicos: malos hábitos dietéticos, alimentación no balanceada. Antecedentes personales patológicos de importancia: alcoholismo crónico, 7-10 cervezas diarias por los últimos 7 años. Antecedente familiar de cáncer de colon, padre. Actualmente estable, pálido y somnoliento. SV: FC 93, FR 17, T 37°C, PA 100/70 mm Hg, Sat O₂ 96%. Evidente palidez generalizada destacada en palmas de las manos y plantas de los pies. Decaimiento del estado general, mucosa oral hidratada pero pálida, R1 y R2 de buen tono, ritmo e intensidad, pulmones con ventilación simétrica. RHA +, abdomen blando, depresible, no doloroso. Disminución de la fuerza muscular en ausencia de alteraciones en la sensibilidad superficial y profunda.

1. ¿Posee el paciente criterios para comenzar una marcha diagnóstica con síndrome constitucional como punto de partida?

2. ¿Cómo categorizaría al paciente si recibe los resultados de un hemograma realizado hace 20 minutos que refiere: HGB 8, VCM 110, GR 3.0, PLT 259, WBC 8.2?

3. ¿Qué factores de riesgo están presentes en el caso?

4. ¿Qué pruebas laborales utilizaría para terminar de fundamentar su diagnóstico etiológico y enfoque terapéutico?

5. ¿Qué abordaje terapéutico sería de elección para este paciente?

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 46 años de edad con antecedente de úlcera péptica duodenal diagnosticada hace un año, tratada con inhibidores de la bomba de protones asiste hoy a cita control en la consulta externa del servicio de gastroenterología para realizar endoscopia control. Refiere decaimiento del estado general de 2 meses de evolución, y que algunos familiares le han comentado que “la ven pálida,” niega pérdida de peso involuntaria, hiporexia. FUM hace 10 días. Actualmente así SV: FC 92, FR 18, PA 100/70, T 37°C. Llenado capilar de 3 segundos. Auscultación pulmonar, cardíaca y abdominal sin alteraciones.

1. ¿Cuál sería su principal sospecha clínica y qué examen laboratorio enviaría STAT?

2. ¿Cómo categorizaría al paciente si recibe los resultados de un hemograma realizado hace 20 minutos que refiere: HGB 7, VCM 70, GR 3.0, PLT 289, WBC 9.2?

3. ¿Qué complicación de la úlcera péptica presenta el paciente que sería detectable a la endoscopia?

4. ¿Explique el proceso fisiopatológico por el cual el paciente progresó a esta complicación y la subsecuente anemia?

5. ¿Qué abordaje terapéutico indicaría al paciente?

ACTIVIDAD GENERAL

Elabore un cuadro comparativo de como se encontrarían los siguientes valores laboratoriales en un paciente normal, con anemia microcítica hipocrómica, anemia normocítica normocrómica y anemia megaloblástica.

	NORMAL	ANEMIA		
		MICROCÍTICA	NORMOCÍTICA	MEGALOBLÁSTICA
Conteo de glóbulos rojos				
Volumen corpuscular medio				
Hemoglobina				
Hematocrito				
Ferritina				
Ácido fólico				
Cobalamina				

REFERENCIAS

- Herrador Sánchez, J.A. Origen etimológico de términos relacionados con la actividad física y la medicina del deporte. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte*. Universidad Autónoma de Madrid Madrid, España. vol. 8, núm. 29, 2008, pp. 41-61.
- Sheila Grossman. Trastornos del Sistema Hematopoyético. *Fisiopatología de Porth, Alteraciones de la Salud. Conceptos básicos*. 9na Ed. Barcelona (España), Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. 2014. P. 1182-1315
- Rodríguez G, Basabe Tuero B, Jiménez Acosta S, Mercader Camejo O. LA ANEMIA Aspectos nutricionales. Conceptos actualizados para su prevención y control. *Sld.cu*. 2007
- José Carlos Jaime Pérez. Hematopoyesis. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. 3ra ed. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 2011. P. 1-4.
- Peña A, Martínez S. Epidemiología y Etiología de las Anemias en Niños Menores de 12 años evaluados en la Consulta Externa de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela. *Bvs.hn*. Diciembre 2007.
- Guyton A, Hall J. Eritrocitos, Anemia y Policitemia. En: Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 12 edición. España. Elsevier. 2011. P.413-432
- Reiriz Palacios J. SISTEMA INMUNE Y LA SANGRE. Colegio oficial INFEMERES Barcelona.
- Peñuela OA. Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Bioline.org*. Septiembre 2005.
- Guyton A, Hall J. Principios Básicos del Intercambio Gaseoso; Difusión de Oxígeno y Dióxido de Carbono a través de la Membrana Respiratorio. En: Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 12 ed. España. 2011. P.495-504
- Solís Jiménez J, Montes Lluch M. ANEMIAS. Manual de hematología anemias clasificación.
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).
- Martínez Vázquez MA, Murguía Martínez P. Anemias. *Anmm.org. Gac Méd Méx* Vol.134 No. 4.
- Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral* 2012; XVI(5): 357-365.
- Adamson JW, Longo DL. Anemia y Policitemia. Principios de medicina interna Tomo I. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2015. 19 ed. p 392-399.
- Muñoz Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *NEFROLOGÍA*. Vol. XXV. Número 1. 2005.
- De la Prieta R, Alonso JJ, Cánovas A, Madrazo S, Ugalde Y, et al. Anemias Ferropénicas (II). *Gaceta Médica De Bilbao – Vol. 99 – N.º 2 – Abr.-Jun. 2002*.
- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):406 406-408.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velásquez farmacología básica y clínica. Editorial médica panamericana S.A. Madrid, 2009. 18 ed. p 745-761.
- Edward J. Benz Jr. Hemoglobinopatías. Principios de medicina interna Tomo II. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
- Brito A, Hertram E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Lindsay H, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1464 1464-1475.
- National institute of health. Datos sobre el folato. 7 de diciembre de 2018. <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Folate-DatosEnEspanol.pdf>. Consultado el domingo 17/05/2020.PDF.

22. De Paz R, Canales MA, Hernández Navarro F. Anemia megaloblastica. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. Med Clin (Barc).2006; 127(5): 185-8. Consultado el domingo 17/05/2020.PDF.
23. De Paz R. y F. Hernández-Navarro. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. Nutr. Hosp. vol.20 no.6 Madrid nov./dic. 2005.
24. Amador-Medina L.F. , Anemia en enfermedad renal crónica., Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(6):660-5.
25. Dr. Aclé S., Dra. Ormaechea G., Dr. Álvarez P. Síndrome cardio-renal-anemia en la insuficiencia cardíaca sistólica, Arch. Med Int vol 36 no. 3 Montevideo nov. 2014.
26. Á. Cervera Brava, E. Cela de Julián, Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9: 649-68.
27. Donato H., Cris R.L., Rapettia M., García E., y Attie M. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía,etiopatogenia y diagnóstico. Arch Argent Pediatr 2015; 113 (1):69 69-80.
28. Margarita, A. La anemia (y pseudoanemia) en el deportista: tipos, características y prevención.
29. Suárez Ortega S., Puente Fernández A., Santana Baez S. , Godoy Díaz D. , Serrano Fuentes M., Sanz Peláeza O. Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(5):532 5 .
30. Hernandez Reyes L.H. , Fundora Sarraff T.A., Andrade Ruiseco, M. El conteo automático de reticulocitos: una herramienta de uso diagnóstico, clínico e investigativo. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2015;31(4):362-371.