



Manejo de la anemia

Parámetros eritrocitarios de nueva generación en el diagnóstico diferencial y manejo de la anemia

Tabla de contenido

Anemia: datos básicos y clasificación _____	2
Detección de deficiencia de hierro latente _____	2
Uso de parámetros eritrocitarios de nueva generación en el manejo de la anemia microcítica _____	3
Detección de la anemia ferropénica _____	3
Diagnóstico diferencial de la anemia microcítica y β -talasemia _____	4
Utilidad de los parámetros eritrocitarios de nueva generación en el manejo de la anemia por enfermedad crónica _____	5
Diferenciación de la anemia ferropénica y la anemia por enfermedad crónica _____	5
Deficiencia de hierro y manejo de la anemia en trastornos renales _____	6
Diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica rara _____	7
Conclusión _____	8
Referencias _____	8

Anemia: datos básicos y clasificación

La anemia es un problema de salud pública que afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial, afectando de forma predominante a mujeres y niños pequeños. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia es una condición en la que se reduce la cantidad de eritrocitos (RBC) o la capacidad de los mismos para transportar oxígeno, provocando un suministro de oxígeno insuficiente para satisfacer la demanda fisiológica del individuo. Para diagnosticar la anemia, la concentración de hemoglobina (Hb o HGB) es un buen primer indicador.

Los límites apropiados de Hb fueron publicados por primera vez en 1968 por un grupo de expertos de la OMS y desde entonces se han establecido en < 13 g/dL (8 mmol/L) para hombres sanos, < 12 g/dL (7,4 mmol/L) para mujeres sanas y < 11 g/dL (6,8 mmol/L) para mujeres embarazadas [1]. Por lo tanto, las mujeres fértiles son un grupo vulnerable para el desarrollo potencial de anemia, junto con los niños, los ancianos y los pacientes con enfermedades crónicas.

Los síntomas típicos de la anemia incluyen fatiga, dificultad para respirar, taquicardia y dolor de cabeza. Estos pueden ser leves, pero conducen a una reducción grave de la calidad de vida del individuo. A largo plazo, el suministro de oxígeno permanentemente insuficiente causado por una anemia no tratada puede afectar gravemente la función de los órganos. Por lo tanto, detectar condiciones preanémicas y diagnosticar la anemia en una fase temprana facilita una intervención oportuna para prevenir daños irreversibles. El tipo más común de anemia es la ferropénica (AF o IDA). Otras causas frecuentes de anemia son por deficiencias vitamínicas, pérdidas de sangre, enfermedades crónicas o insuficiencia renal. La AF a menudo se puede tratar con suplementos nutricionales de hierro, mientras que los pacientes con otros tipos de anemia como hemolítica, aplásica, mielodisplásica, renal o de trastorno crónico (ATC), requieren un diagnóstico diferencial preciso para el manejo médico adecuado que prevenga la evolución a estados graves.

El diagnóstico diferencial suele requerir una clasificación morfológica de los RBC mediante la medida del volumen corpuscular medio (VCM o MCV), que permite distinguir entre anemia microcítica, normocítica y macrocítica (fig. 1). Los valores normales de VCM oscilan entre 80 y 100 fL. La alteración de la producción de Hb, que es típica de AF y β -talasemia, produce RBC microcíticos con valores de VCM < 80 fL. En cambio, los valores de VCM > 100 fL se asocian principalmente con eritropoyesis anormal. Por ejemplo, las deficiencias de vitamina B12 y folato provocan anemia macrocítica con RBC megaloblásticos. Un segundo subtipo de anemia macrocítica es la anemia macrocítica no megaloblástica. La anemia normocítica, por otro lado, se caracteriza por valores normales de VCM y un número reducido de RBC debido a sangrado agudo, hemólisis y/o a enfermedades crónicas (Fig. 1).

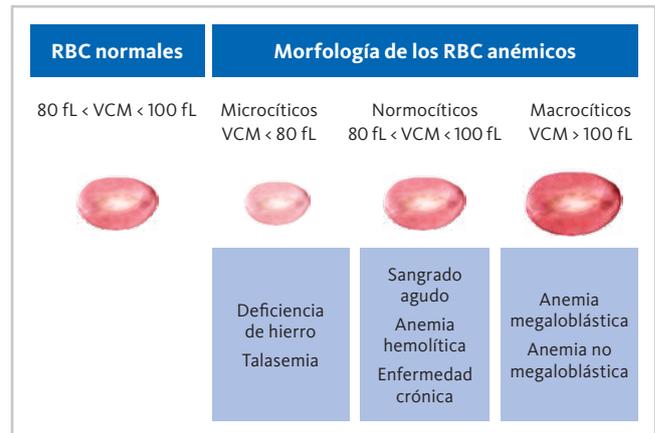


Fig. 1 Clasificación morfológica de la anemia mediante el VCM.

Por lo general, los valores bajos de VCM indican la presencia de una anemia microcítica, que puede deberse a deficiencia de hierro o a talasemia. Los tipos de anemia normocítica pueden ser causados por sangrado agudo, aumento de la hemólisis o a enfermedades crónicas, ninguna de las cuales altera el VCM. La anemia macrocítica se caracteriza por un VCM aumentado y se divide además en anemia no megaloblástica causada por la alteración de la eritropoyesis y anemia megaloblástica provocada por la deficiencia de vitamina B12 o folato.

Los parámetros eritrocitarios de nueva generación, como el porcentaje de eritrocitos microcíticos (MicroR) e hipocrómicos (Hypo-He), las diferentes etapas de maduración de los reticulocitos (LFR, MFR, HFR), los reticulocitos inmaduros (IRF) y el contenido de hemoglobina de los reticulocitos (RET-He), nos ofrecen datos detallados sobre poblaciones celulares específicas. La forma en que se pueden utilizar estos parámetros para facilitar y mejorar las decisiones clínicas en el manejo de la anemia se ha demostrado en numerosos estudios, que se resumen en los siguientes párrafos.

Detección de déficit latente de hierro

El suministro de hierro depende de la ingesta dietética. La falta de hierro a menudo comienza de forma latente, sin síntomas, con valores normales de VCM y Hb, pero pasado un tiempo determinado, es probable que se manifieste como AF. Especialmente las mujeres embarazadas corren el riesgo de sufrir complicaciones debido a la deficiencia de hierro (DFe o ID) latente o grave. Lo mismo se aplica a los niños pequeños ya que sus cuerpos exigen altos niveles de hierro para un rápido crecimiento y desarrollo. Por lo tanto, el diagnóstico de DFe latente en una etapa subclínica es crucial para poder realizar intervenciones oportunas con cambios en la dieta o suplementos de hierro. Un parámetro clínico de nueva generación muy potente para poder predecir la DFe, es el contenido de Hb reticulocitaria o equivalente (RET-He/CHR, ver recuadro). Para poder evaluar este fin, recientemente se investigó el contenido de Hb reticulocitaria en grupos de población de alto riesgo. En un estudio realizado por Ulrich *et al.* demostraron un mejor rendimiento general de CHR para predecir las reservas de hierro en

una población pediátrica de bebés de 9 a 12 meses [2]. Los autores determinaron el umbral ideal para CHR en 27,5 pg (1,707 fmo), con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 72 %, para incluir lactantes con una alta probabilidad de desarrollar anemia a largo plazo. En una población adulta, Toki *et al.* comparó RET-He con parámetros bioquímicos clásicos para poder realizar una detección precisa de DFe [3]. El límite se fijó en 28,4 pg (1,762 fmo) con una sensibilidad correspondiente del 68 % y una especificidad del 91 % – resultados que coinciden muy bien con los valores bioquímicos clásicos e indican una precisión comparable del diagnóstico de DFe. Se aplicó un límite similar en un estudio que evaluó RET-He como una herramienta de detección de rutina para DFe latente en donantes de sangre (Hb > 12,5 g/dL, > 7,8 mmol/L) [4]. El punto de corte de RET-He se fijó en 28 pg (1,73 fmo) con una sensibilidad y especificidad del 91,2 % y 97,2 %, respectivamente, en comparación con el valor del receptor de transferrina soluble (RcTF o sTfR). Urrechaga *et al.* examinaron a mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas y también se concluyó que RET-He muestra diferencias significativas entre individuos con DFe latente y sin DFe [5].

RET-He y CHR – dos parámetros equivalentes

El contenido de Hb de los reticulocitos se informa mediante dos sistemas analizadores de hematología diferentes con diferente terminología: el contenido de Hb de los reticulocitos (CHR) proporcionado por los Advia® de Siemens Healthineers y el equivalente de Hb de reticulocitos (RET-He), aportado por los XN de Sysmex.

Varios estudios mostraron que estos dos parámetros tienen el mismo significado clínico y concuerdan fuertemente entre sí en pacientes pediátricos (RET-He y CHR; $y = 1.04x - 1.06$; $r^2 = 0.88$) y adultos (RET-He y CHR; $y = 1.06x - 0.43$; $r^2 = 0.83$) [31].

Además, Jarc *et al.* encontraron una correlación lineal entre RET-He y CHR ($r = 0.895$) y proporcionaron valores de corte para la identificación de la DFe en la anemia ferropénica. En conjunto, estos estudios muestran que CHR y RET-He son parámetros equivalentes y directamente comparables [26, 31, 32].

Todos los estudios mencionados señalaron las ventajas de medir el contenido/equivalente de Hb reticulocitaria para evaluar el estado de las reservas de hierro en una etapa temprana. El análisis es rápido, sensible, rentable y comparable o mejor que el de los marcadores bioquímicos convencionales, lo que demuestra que RET-He es un parámetro apropiado para identificar la DFe latente.

Uso de parámetros eritrocitarios de nueva generación en el manejo de la anemia microcítica

Detección de anemia ferropénica (AF)

La deficiencia de hierro (DFe) es la causa principal de aproximadamente el 50 % de todos los diagnósticos de anemia [1]. El método de referencia para evaluar las reservas de hierro en la médula ósea y detectar la DFe es la tinción con azul de Prusia de Perls [6, 7]. Este método requiere una aspiración de médula ósea, que es un procedimiento invasivo y doloroso. Como alternativa, los niveles de ferritina sérica, el porcentaje de saturación de transferrina (SAT o TSAT), la capacidad total de transporte de hierro (CTTF o TIBC) y el receptor soluble de la transferrina (RcTF o sTfR) son indicadores bioquímicos comunes de la DFe [6]. Sin embargo, estos parámetros tienen limitaciones. Dado que la SAT está influenciada por las fluctuaciones diarias del hierro sérico y la ferritina sérica es un reactivo de fase aguda, es posible que ambos parámetros no sean adecuados en condiciones de inflamación [8, 9]. Por el contrario, RET-He refleja el contenido de Hb de los progenitores de RBC, que tienen una vida útil de uno o dos días en sangre periférica y por tanto da información en tiempo real sobre la disponibilidad de hierro en la médula ósea y su incorporación a la Hb. RET-He no se ve afectado por la reacción de fase aguda [10, 11] y muestra un grado mucho menor de variación biológica que SAT y ferritina (Tabla 1) [12].

Tabla 1 Variación analítica y biológica de los parámetros que evalúan la anemia y el estado del hierro, adaptado de [12].

Fuente de variación	Coeficiente de variación (%)				
	Hb	Hct	RET-He/CHR	TSAT	Ferritina
Analítica	2,0	2,2	2,4	2,7	6,9
Biológica	4,0	4,0	4,8	38,0	15,1
Total	6,0	6,2	7,2	40,7	22,0

Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; RET-He/CHR: hemoglobina reticulocitaria; TSAT: saturación de transferrina

Mehta *et al.* investigaron la capacidad de RET-He y de la ferritina sérica para evaluar conjuntamente el hierro de la médula ósea en una AF dentro de una cohorte de pacientes adultos. Sus resultados mostraron una alta correlación entre RET-He y ferritina sérica ($r = 0.786$; $p < 0.0001$) y que RET-He es ligeramente mejor en la predicción de las reservas de hierro de la médula ósea con un área debajo de la curva (AUC) de 0,894 en comparación con 0,891 para ferritina sérica [7].

Buttarelo *et al.* compararon la eficacia de HYPO-He, que da el % RBC con un contenido de Hb < 17 pg (1,055 fmol), y RET-He para diagnosticar condiciones de DFe, que se definieron por niveles de ferritina sérica < 15 µg/L (12 µg/L en mujeres) y SAT < 16%. Con una sensibilidad del 93,1% y una especificidad del 95,1%, RET-He (punto de corte 30,6 pg, 1,899 fmol) mostró una notable capacidad para identificar AF y funcionó ligeramente mejor que HYPO-He (punto de corte 0,9%), que logró un 84,5% y un 95,7% de sensibilidad y especificidad, respectivamente [6].

Juntos, estos estudios demostraron que los parámetros eritrocitarios de nueva generación, especialmente RET-He, son una herramienta muy prometedora para la detección de AF y para la evaluación del estado de las reservas de hierro en la médula ósea. Sin embargo, estos parámetros no permiten diferenciar la DFe de la β-talasemia. Por lo tanto, deben usarse con precaución en poblaciones con alta prevalencia de β-talasemia.

Diagnóstico diferencial de anemia microcítica y β-talasemia

Aunque la AF y la β-talasemia surgen de diferentes etiologías, su disminución común en el VCM hace que sea difícil diferenciarlas con los parámetros hematológicos clásicos. El método más fiable para el diagnóstico de β-talasemia es la medida de la concentración de HbA2 mediante cromatografía líquida de alta resolución. En

busca de una herramienta de detección rápida y fácil de usar, varios autores utilizaron parámetros clásicos de RBC – VCM, hemoglobina corpuscular media (HCM o MCH), Hby la amplitud de distribución de los RBC (ADE o RDW) – para desarrollar algoritmos con el objetivo de diferenciar AF de pacientes con β-talasemia. Estos algoritmos resultaron ser inapropiados para discriminar sujetos con AF de portadores de β-talasemia. Con la disponibilidad de los parámetros eritrocitarios de nueva generación, se renovó el interés en tales algoritmos [13]. Por ejemplo, Urrechaga *et al.* desarrollaron el “índice M-H-RDW”, un índice que combina MicroR (%RBC microcíticos con un volumen < 60 fL), HYPO-He (que refleja el % RBC hipocrómicos con un contenido de Hb< 17 pg (1,055 fmol)), y el RDW (o amplitud de la distribución de los RBC). Para el cribado de β-talasemia, el denominado “índice M-H-RDW” proporcionó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,6%, con un valor de corte de -7,6 [13].

Schoorl *et al.* desarrollaron seis algoritmos, tres para AF y tres para β-talasemia, que se pueden usar para diferenciar AF y β-talasemia según las condiciones previas definidas (Fig. 2) [14]. Por ejemplo, después de la identificación de un paciente con microcitosis (VCM ≤ 85 fL), la eritropoyesis microcítica debe confirmarse mediante el parámetro MicroR ≥ 3%, que es la primera condición previa. El uso de rangos de VCM más específicos como segunda

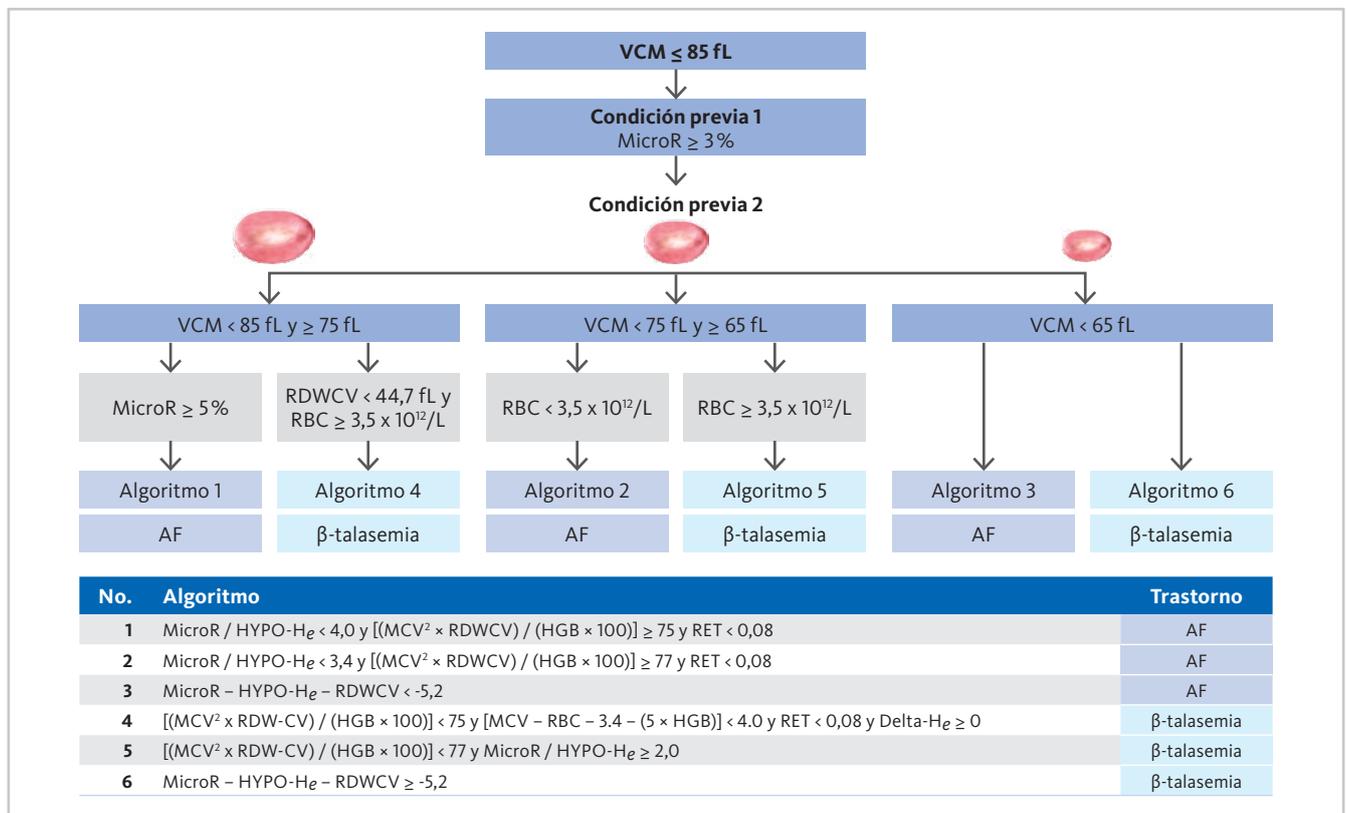


Fig. 2 Diferenciación de AF y β-talasemia usando seis nuevos algoritmos desarrollados por Schoorl et al. Después de la identificación de RBC microcíticos (VCM ≤ 85 fL), se utiliza la condición previa 1 (MicroR ≥ 3%) para confirmar la microcitosis. Se utilizan tres rangos de VCM diferentes como condición previa 2 para categorizar esta microcitosis. Después de la condición previa 2, los criterios de decisión adicionales guían hacia un algoritmo adecuado para identificar AF o un algoritmo para la identificación de β-talasemia. Las fórmulas de los respectivos algoritmos se muestran en la tabla debajo del diagrama de flujo. Adaptado y modificado de [14]. HGB en g/dL.

condición previa, en combinación con los valores de corte de MicroR, RDW y/o RBC, guía la decisión de qué algoritmo debe usarse para identificar AF (algoritmos 1–3) o β -talasemia (algoritmos 4–6). La comparación directa de la eficiencia diagnóstica en una población de estudio compuesta por 142 AF, 34 β -talasemia y 309 sujetos sanos reveló que los algoritmos desarrollados por Schoorl *et al.* se comportaron mejor que los índices publicados anteriormente. Los algoritmos 1–3 (AF) mostraron una sensibilidad del 79% y una especificidad del 97%, mientras que los algoritmos 4–6 (β -talasemia) demostraron una sensibilidad del 74% y una especificidad del 98% [14].

La combinación de parámetros eritrocitarios de nueva generación con los índices convencionales representa una herramienta valiosa que mejora la detección de β -talasemia y ayuda en el diagnóstico diferencial de AF y β -talasemia

Utilidad de los parámetros eritrocitarios de nueva generación en el manejo de la anemia por enfermedad crónica

Diferenciación entre anemia ferropénica y anemia por enfermedad crónica

La anemia de trastorno crónico (ATC) es el segundo tipo de anemia más prevalente en todo el mundo. Puede evolucionar a partir de muchas etiologías diferentes, por ejemplo, una enfermedad oncológica o inflamatoria crónica. En la mayoría de los casos, la ATC se desarrolla como una anemia normocítica, lo que significa que los valores de VCM no se ven afectados. Se ha demostrado que los marcadores bioquímicos como RctF y la relación RctF/log de ferritina son útiles para detectar el déficit funcional de hierro en pacientes con ATC, pero tienen limitaciones.

En el ámbito clínico, la AF clásica, la ATC y una combinación de ATC/AF son difíciles de diferenciar. Dado que RET-He es un parámetro útil para la detección de la DFe y de la AF en ciertas cohortes de pacientes, también se consideró útil en la diferenciación entre pacientes con AF y ATC. En el estudio de Canals *et al.* se notificaron diferencias significativas en los valores obtenidos para RET-He entre pacientes con AF y ATC [15]. La capacidad de RET-He para discriminar AF de ATC fue confirmada además por Urrechaga *et al.* Curiosamente, no solo RET-He sino también HYPO-He mostraron diferencias significativas entre pacientes con DFe, enfermedad renal crónica (ERC o CKD) y pacientes en hemodiálisis [11, 16].

Una potente herramienta para discriminar la AF clásica de la ATC y del trastorno combinado de la DFe funcional con ATC es el llamado “Thomas plot” (nomograma de Thomas), desarrollado por Thomas *et al.* El nomograma combina RET-He con la relación RctF/log de ferritina para guiar la decisión de tratamiento, ya sea que se aplique la suplementación con hierro (AF y ATC con AF) o la aplicación de eritropoyetina (ATC y ATC con AF) (Fig. 3) [10].

El diagrama de Thomas demostró ser apropiado para el manejo preoperatorio de la anemia. Enko *et al.* utilizó el “Thomas Plot” para guiar la decisión de si un paciente con anemia preoperatoria (Hb < 13 g/dL, < 8,1 mmol/L) debe recibir suplementos de 200 mg de hierro por vía intravenosa y 40.000 unidades internacionales (UI) de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE como la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO)) en caso de que el diagrama indicara ATC, o con 1.000 mg de hierro por vía intravenosa y 10.000 U.I. AEE si se indicó DFe o ATC/DFe combinadas. Al utilizar estos criterios, los pacientes con cirugía electiva de cadera o rodilla mostraron niveles de Hb pre y postoperatorios más altos en comparación con los pacientes anémicos no tratados y recibieron un 44% menos de transfusiones [17].

Además de RET-He, también Delta-He se ha convertido en un parámetro útil en el manejo de la anemia y el diagnóstico diferencial de ATC/AF [18]. Delta-He representa la diferencia entre el contenido de Hb de los reticulocitos (RET-He) y de los eritrocitos (RBC-He), lo que refleja la tendencia de incorporación de hierro en las células precursoras de RBC.

Combinando Delta-He y RET-He, Weimann *et al.* desarrollaron un gráfico de diagnóstico novedoso. El “diagrama Hema” (Fig. 4) proporciona información rápida sobre los cambios en la eritropoyesis, lo que podría ayudar a descifrar la causa raíz de los tipos de anemia relacionados con el trastorno en condiciones inflamatorias [18]. Curiosamente, ambos parámetros, Delta-He y RET-He, permiten diferenciar a los pacientes con ATC y sepsis que recibían o no terapia, lo que los convierte en parámetros interesantes para el seguimiento de la terapia.

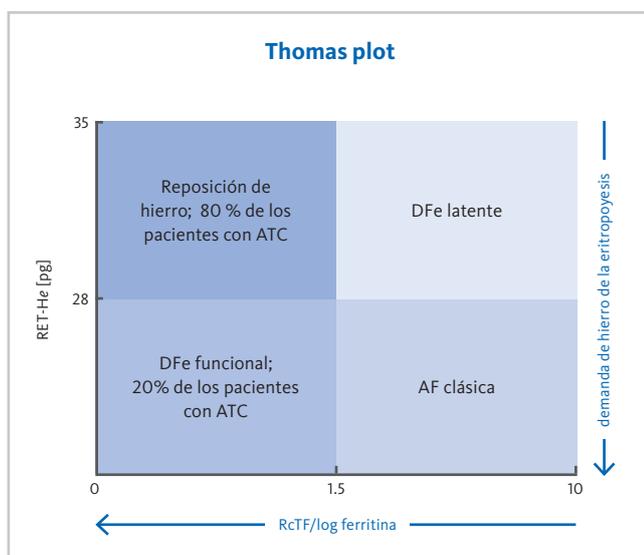


Fig. 3 Diagrama de diagnóstico para la evaluación del estado del hierro en deficiencias de hierro (DFe) según Thomas et al. El nomograma de Thomas combina la relación RctF/log de ferritina y RET-He. Facilita información sobre el estado de DFe y ayuda a diferenciar la AF de la ATC. Adaptado y modificado de [10].

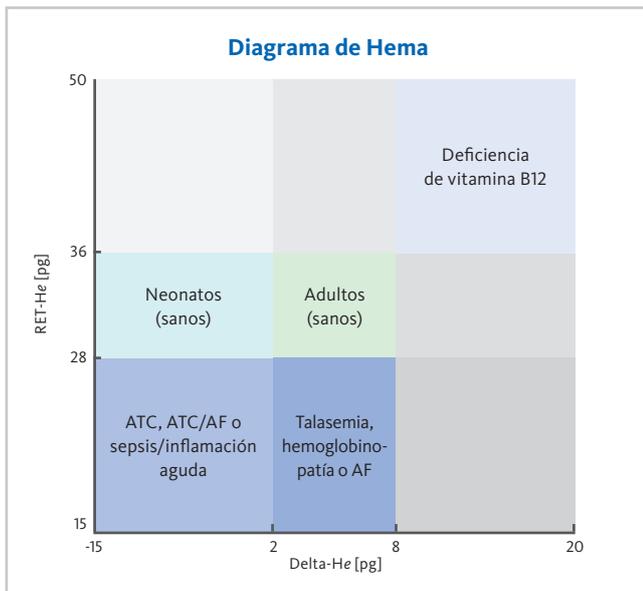


Fig. 4 Diagrama de Hema para el manejo de varios tipos específicos de anemia [18]. El diagrama de Hema de nueve bahías fusiona los valores RET-He y Delta-He. Las bahías están numeradas consecutivamente del uno al nueve y los pacientes pueden asignarse según los valores respectivos de los dos biomarcadores. Adaptado y modificado de [18].

Deficiencia de hierro y manejo de la anemia en trastornos renales

En la enfermedad renal crónica (ERC o CKD), la anemia se desarrolla a partir de una eritropoyesis alterada, que a menudo se debe a la falta de producción de eritropoyetina (EPO). La administración de agentes AEE es un tratamiento eficaz con el potencial de rectificar completamente la producción alterada de RBC. Sin embargo, la disponibilidad insuficiente de hierro, causada por una DFe absoluta o funcional, limita significativamente su eficacia terapéutica [19]. Por lo tanto, es necesaria la identificación de pacientes que necesitan suplementos adicionales de hierro. Los parámetros bioquímicos como la ferritina sérica y la SAT han demostrado ser menos precisos para evaluar la DFe funcional en condiciones inflamatorias [6], por lo que varias guías de práctica clínica proponen el uso del % RBC hipocrómicos (HYPO-He) y del contenido de Hb de los reticulocitos (RET-He) como parámetros para la evaluación de DFe y posterior evaluación de los objetivos de la terapia con hierro en pacientes con ERC (Fig. 5) [20, 21].

Evaluación inicial de la deficiencia de hierro en la ERC

Evaluación celular

- Hb < 11 g/dL
- Índices RBC (HCM, CHCM, VCM)
- Recuento y diferencial leucocitario
- Recuento de plaquetas (PLT) y de reticulocitos (RET)

Evaluación de hierro

- % de células hipocrómicas (HYPO-He) (en muestras de < 6 h)
- Hb de reticulocitos (RET-He)
- ferritina sérica
- Proteína C-reactiva

Objetivos de la terapia con hierro

- Células hipocrómicas (HYPO-He) < 6 %
- Hb de reticulocitos (RET-He) > 29 pg
- Ferritina > 100 µg/L
- SAT > 20 %

Fig. 5 Guía de práctica clínica de la asociación renal sobre la anemia en la enfermedad renal crónica [21]. Hb < 11 g/dL es igual a Hb < 6,8 mmol/L en unidades SI. En consecuencia, RET-He > 29 pg es igual a RET-He > 1,8 fmol.

Por ahora, varios estudios demostraron que RET-He se puede utilizar para evaluar el objetivo de la suplementación con hierro en pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis [22] y es un parámetro útil para evaluar la necesidad de suplementación con hierro durante el manejo con rHuEPO [20]. Especialmente en niños sometidos a diálisis crónica, en los que la anemia evoluciona por DFe y no por una producción insuficiente de EPO, se demostró que RET-He es un biomarcador mucho mejor para la DFe que SAT y ferritina [23]. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sometidos a diálisis peritoneal, Danielson *et al.* observaron una correlación de Delta-He con los marcadores de inflamación IL-6 y hs-CRP. Además, su estudio reveló una asociación de Delta-He con la respuesta al manejo con AEE y el riesgo de mortalidad por todas las causas, lo que sugiere que es un marcador útil para la evaluación del riesgo y la predicción de la respuesta del AEE en pacientes con ESRD sometidos a diálisis peritoneal [24].

En resumen, RET-He es un parámetro valioso para evaluar el estado del hierro en pacientes con ERC y más seguro que otros parámetros bioquímicos. En pacientes sometidos a hemodiálisis es especialmente ventajoso, ya que el uso de RET-He permite ajustar la suplementación con hierro en la terapia con EPO. Además de RET-He, también Delta-He es de gran interés como marcador alternativo de inflamación para la predicción de la respuesta de AEE.

Rangos de referencia para parámetros eritrocitarios de nueva generación

Para los parámetros eritrocitarios de nueva generación, aun no se ha publicado un estudio que incluya los rangos de referencia para una gran cohorte de individuos caucásicos. Sin embargo, en un estudio reciente, van Pelt *et al.* analizaron 12.782 muestras de sangre de individuos holandeses sanos y establecieron rangos de referencia para estos parámetros (Tabla 2) [33]. A pesar de estos datos completos y los respectivos rangos de referencia, la idoneidad de los rangos de referencia en una determinada población de pacientes siempre debe probarse de acuerdo con las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio [30].

Tabla 2 Rangos de referencia para parámetros eritrocitarios de nueva generación en analizadores de hematología de la serie XN de Sysmex [33].

Parámetros XN	Rango de referencia
RET-He	29,7 – 35,4 pg (1,731 – 2,197 fmol)
IRF	2,7 – 14,9%
Delta-He	1,4 – 3,7 pg (0,087 – 0,23 fmol)
MicroR	0,3 – 3,9%
MacroR	2,9 – 4,8%
HYPO-He	0,0 – 0,2% (hombres) 0,0 – 0,4% (mujeres)
HYPER-He	0,5 – 0,9% (hombres) 0,4 – 0,8% (mujeres)

Diagnóstico diferencial de anemia hemolítica rara

Las anemias hemolíticas como la esferocitosis hereditaria (EH o HS) y la deficiencia de piruvato-quinasa (DPK o PKD) se clasifican como tipos de anemia normocítica y su diagnóstico diferencial es particularmente difícil debido a la falta de sensibilidad y especificidad de los métodos comúnmente utilizados [25]. La EH evoluciona a partir de diferentes defectos moleculares que conducen a anomalías en el esqueleto de la membrana y la formación de RBC de forma esférica.

En este contexto, se demostró que el CBC normal con un valor de concentración de Hb celular media (CHCM o MCHC) ligeramente elevado es relevante para identificar a ciertos pacientes con trastornos de la membrana de los RBC, incluida la EH. Se ha descubierto que la puntuación o *score* de RBC en el concepto CBC-O de Sysmex permite una detección altamente sensible del trastorno de RBC [26]. La búsqueda de una herramienta de detección de EH fácil de usar basada en parámetros hematológicos de rutina reveló que un recuento aumentado de RET y un ratio o proporción elevada de RET totales frente a la fracción de RET inmaduros (RET/IRF o FIR) están asociados a EH. Este descubrimiento condujo a su implementación en las directrices del Consejo Internacional de Normalización en Hematología (ICSH) como criterios para el diagnóstico de la EH [27, 28]. Estos hallazgos se basaron en un estudio realizado por Mullier *et al.*, quienes utilizaron un recuento de reticulocitos (RET) $\geq 80.000/\mu\text{L}$ y una relación RET/IRF $> 7,7$ para identificar a los pacientes con EH. Su estudio también mostró que la relación RET/IRF > 16 podría usarse para identificar “rasgos de” o “EH leve” y definió aún más la gravedad de la EH por MicroR $\geq 3,6\%$ y MicroR/ HYPO-He $\geq 2,5$ (moderado) y $\geq 2,0$ (grave). Esta herramienta fue adaptada por Persijn *et al.*, quienes encontraron un mejor rendimiento al aumentar el umbral de recuento de reticulocitos a RET $\geq 100.000/\mu\text{L}$ y al disminuir el límite de MicroR a $\geq 2,6\%$ [29].

Con base en estos hallazgos, Bobeé *et al.* desarrollaron una herramienta de detección específica y fácil de usar para EH, que logró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,1% al combinar la relación RET/IRF (FIR) con el nivel de Hb, el recuento de RET, MicroR e HYPO-He. Utilizando los mismos parámetros, Bobeé *et al.* también desarrollaron criterios para el diagnóstico de DPK y establecieron la primera herramienta de cribado automatizada basada en hemogramas para la identificación de pacientes con DPK con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,5% (fig. 6). Tanto los criterios de cribado de EH como los de DPK demostraron ser efectivos en pacientes con EH con anemia y en niños menores de tres años [25].

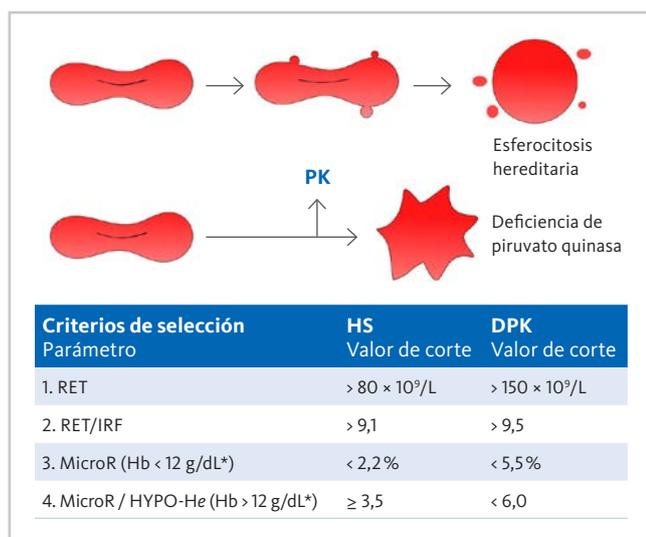


Fig. 6 Esquema de formación anormal de membranas de RBC debido a EH y DPK con los respectivos criterios de detección basados en parámetros eritrocitarios de nueva generación para la identificación hematológica de pacientes con EH y PDK.

Mediante el uso de parámetros eritrocitarios de nueva generación, Bobee et al. desarrollaron una herramienta de detección para EH, que permite identificar pacientes con EH y PK con los valores de corte dados para el recuento de reticulocitos (RET), la proporción de RET a la fracción de RET inmaduros (RET/IRF) y, dependiendo del nivel de Hb, el % de RBC microcíticos (MicroR) o la proporción entre RBC microcíticos e hipocrómicos (MicroR/HYPO-He). Hb < 12 g/dL es igual a Hb < 7,4 mmol/L. Adaptado y modificado de [25].

*Concentraciones de Hb solo consideradas para pacientes con EH.

Conclusión

Los analizadores de hematología modernos miden fácilmente multitud de parámetros diferentes, que les permite obtener una imagen rápida y clara del estado anémico de un paciente. Varios estudios demostraron que los parámetros eritrocitarios de nueva generación son una herramienta muy valiosa para el manejo de la anemia y pueden guiar a los médicos en su decisión sobre la mejor y más eficiente terapia para un paciente. Además, la combinación de parámetros eritrocitarios de nueva generación entre sí o con parámetros clásicos abre una variedad de nuevas oportunidades para el diagnóstico temprano de diferentes tipos de anemia y para el seguimiento de la evolución del trastorno y la respuesta a la terapia.

Referencias

- [1] WHO (2011): Haemoglobin concentrations for the diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Online WHO/NMH/NHD/MNM/11.1
- [2] Ullrich C et al. (2005): Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content. JAMA 294(8): 924.
- [3] Toki Y et al. (2017): Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. Int. J. Hematol. 106(1): 116–125.
- [4] Tiwari AK et al. (2018): Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors-study at a tertiary care hospital in India. Vox Sang. 113(7): 639–646.
- [5] Urrechaga E et al. (2016): Clinical Value of Hypochromia Markers in the Detection of Latent Iron Deficiency in Nonanemic Premenopausal Women. J. Clin. Lab. Anal. 30(5): 623–627.
- [6] Buttarello M et al. (2016): Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. Clin. Chem. Lab. Med. 54(12): 1939–1945.
- [7] Mehta S et al. (2016): Reticulocyte hemoglobin vis-a-vis serum ferritin as a marker of bone marrow iron store in iron deficiency anemia. J. Assoc. Physicians India 6438–6442.
- [8] Northrop-Clewes CA (2008): Interpreting indicators of iron status during an acute phase response – lessons from malaria and human immunodeficiency virus. Ann. Clin. Biochem. 45(1): 18–32.
- [9] Kasvosve I et al. (2006): Association of serum transferrin receptor concentration with markers of inflammation in Zimbabwean children. Clin. Chim. Acta 371(1–2): 130–136.
- [10] Thomas L et al. (2005): Reticulocyte hemoglobin measurement – Comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. Clin. Chem. Lab. Med. 43(11): 1193–1202.
- [11] Thomas C et al. (2002): Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin. Chem. 48(7): 1066–76.
- [12] Van Wyck DB et al. (2010): Analytical and biological variation in measures of anemia and iron status in patients treated with maintenance hemodialysis. Am. J. Kidney Dis. 56(3): 540–546.
- [13] Urrechaga E et al. (2011): The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and β -thalassemia screening. Am. J. Clin. Pathol. 135(3): 374–379.
- [14] Schoorl M et al. (2012): Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and β -thalassemia trait: A multicenter evaluation. Am. J. Clin. Pathol. 138(2): 300–304.
- [15] Canals C et al. (2009): Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. Haematologica. 94(8): 1109–1123.
- [16] Urrechaga E et al. (2013): Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. Int. J. Lab. Hematol. 35(2): 144–149.

- [17] **Enko D et al. (2013):** *The Impact of an Algorithm-Guided Management of Preoperative Anemia in Perioperative Hemoglobin Level and Transfusion of Major Orthopedic Surgery Patients.* *Anemia.* 2013: 1–9.
- [18] **Weimann A et al. (2016):** *Delta-He, Ret-He and a new diagnostic plot for differential diagnosis and therapy monitoring of patients suffering from various disease-specific types of anemia.* *Clin. Lab.* 62: 667–677.
- [19] **Miwa N et al. (2010):** *Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency.* *Int. J. Lab. Hematol.* 32(2): 248–255.
- [20] **Maconi M et al. (2009):** *Erythrocyte and reticulocyte indices in iron deficiency in chronic kidney disease: Comparison of two methods.* *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 69(3): 365–370.
- [21] **Mikhail A et al. (2017):** *Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease.* *BMC Nephrol.* 18(1): 345.
- [22] **Wirawan R et al. (2017):** *Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis.* *Acta Med. Indones.* 49(1): 34–40.
- [23] **Davidkova S et al. (2016):** *Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis.* *Pediatr. Nephrol.* 31(5): 819–826.
- [24] **Danielson K et al. (2014):** *Delta-He: A novel marker of inflammation predicting mortality and ESA response in peritoneal dialysis patients.* *Clin. Kidney J.* 7(3): 275–281.
- [25] **Bobée V et al. (2018):** *Screening of hereditary spherocytosis and pyruvate kinase deficiency by automated blood count using erythrocytic and reticulocytic parameters.* *Int. J. Lab. Hematol.* 40(6): 697–703.
- [26] **Berda-Haddad Y et al. (2017):** *Increased mean corpuscular haemoglobin concentration: artefact or pathological condition?* *Int. J. Lab. Hematol.* 39(1): 32–41.
- [27] **Mullier F et al. (2011):** *Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: Results of a multicentre study.* *Ann. Hematol.* 90(7): 759–768.
- [28] **King M-J et al. (2015):** *ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders.* *Int. J. Lab. Hematol.* 37(3): 304–325.
- [29] **Persijn L et al. (2012):** *Screening for hereditary spherocytosis in routine practice: Evaluation of a diagnostic algorithm with focus on non-splenectomised patients.* *Ann. Hematol.* 91(2): 301–302.
- [30] **Solberg HE (2004):** *The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program.* *Clin. Chem. Lab. Med.* 42(7): 710–714.
- [31] **Brugnara C et al. (2006):** *Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states.* *Clin. Lab. Haematol.* 28(5): 303–308.
- [32] **Jarc E et al. (2017):** *Comparison of erythrocyte and reticulocyte indices for the diagnosis of iron deficiency.* *Zdr. Vestn.* 86:(1–2).
- [33] **van Pelt LJ et al.:** *Manuscript in preparation.*

Puede descargar nuestros libros blancos en nuestro sitio web:
www.sysmex-europe.com/whitepapers