



# Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas, normocíticas y macrocíticas

D. Conde Royo\* y S. Valenciano Martínez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Anemia normocítica
- Anemia microcítica
- Anemia macrocítica
- Volumen corpuscular medio

## Keywords:

- Normocytic anemia
- Microcytic anemia
- Macrocytic anemia
- Mean corpuscular volume

## Resumen

La anemia se puede definir como una reducción en uno o más de los principales parámetros de los glóbulos rojos (concentración de hemoglobina, hematocrito o recuento de glóbulos rojos) por debajo de los valores mínimos requeridos para una adecuada oxigenación tisular. De hecho, se trata de una entidad muy frecuente en la población general. La estrategia diagnóstica para hacer distinción entre las múltiples causas de anemia parte de una adecuada historia clínica y exploración física completas. Los signos y síntomas asociados al síndrome anémico se complementarán con los datos analíticos de laboratorio: hemograma con los principales índices eritrocitarios, incorporando cifra de reticulocitos, y un estudio bioquímico amplio. Desde un punto de vista práctico, es de utilidad clasificar las anemias basándose en las características morfológicas de los eritrocitos, aportadas por los contadores automáticos y complementadas con el frotis de sangre periférica.

## Abstract

### Diagnostic protocol for microcytic, normocytic, and macrocytic anemias

Anemia can be defined as a reduction in one or more of the principal parameters of red blood cells (hemoglobin concentration, hematocrit, or red blood cell count) below the minimum values required for adequate tissue oxygenation. It is a very frequent entity in the general population. The diagnostic strategy to distinguish between the multiple causes of anemia starts with an adequate medical record and complete physical examination. A diagnosis is made based on the signs and symptoms associated with anemic syndrome in addition to laboratory test data: complete blood count with the main red blood cell indices, including the reticulocyte count, and a comprehensive biochemical study. From a practical point of view, it is useful to classify anemias based on the morphological characteristics of red blood cells, information provided by automated counts and supplemented with peripheral blood smears.

## Introducción

Una interpretación cuidadosa del hemograma, junto con la morfología celular de un frotis de sangre periférica son la piedra angular para el diagnóstico diferencial de la anemia. El volumen corpuscular medio (VCM) es el índice eritrocitario de mayor valor clínico, en base al cual se clasifican las anemias en microcíticas (VCM menor de 80 fl), macrocíticas (VCM mayor de 100 fl) y normocíticas (VCM 80-100 fl).

Variaciones en la hemoglobina corpuscular media (HCM), valor que representa la cantidad media de hemoglobina contenida en los hematíes, establecen otra subclasificación en las anemias: hipocrómica, normocrómica e hiperocrómica. Un parámetro adicional de utilidad en la caracterización de la anemia es la cifra de reticulocitos, los cuales permiten hacer distinción entre una anemia con respuesta medular o sin ella. Una elevación de los mismos indica un aumento en la producción de hematíes (anemia regenerativa), en cuyo caso es necesario descartar un cuadro de hemolisis o sangrado agudo. Por el contrario, una cifra de reticulocitos disminuida sugiere una eritropoyesis ineficaz (anemia arre-generativa)<sup>1</sup>.

\*Correspondencia

Correo electrónico: diegoconderoyo@gmail.com

## Anemia microcítica

Las anemias microcíticas son aquellas que presentan un VCM inferior a 80 fl. Su desarrollo se debe a una alteración en alguno de los componentes de la hemoglobina:

1. Disminución de la disponibilidad del hierro: deficiencia severa de hierro, anemia de trastorno crónico (ATC) o, en menor frecuencia, déficit de cobre.
2. Trastorno en la síntesis de las globinas: trastornos talasémicos y otras hemoglobinopatías.
3. Trastorno en la síntesis del grupo heme: intoxicación por plomo o anemias sideroblásticas adquiridas.

La principal causa de microcitosis es el déficit de hierro. Pese a que esta última es habitualmente normocítica y normocrómica, en ocasiones es moderadamente microcítica y/o hipocroma. Las talasemias son las anemias microcíticas congénitas más frecuentes.

## Anemia normocítica

Las anemias normocíticas presentan un VCM entre 80 y 100 fl. La forma más característica de anemia normocítica es la debida a enfermedades crónicas (hepatopatías, insuficiencia renal, procesos neoplásicos, enfermedades autoinmunes) o procesos inflamatorios, la ATC. En estos casos, se produce una utilización anormal del hierro por el organismo y una disminución en la producción de eritropoyetina, dando lugar a una afectación de la eritropoyesis. Otras causas frecuentes de anemia normocítica son la hemorragia aguda, procesos hemolíticos, hiperesplenismo y los síndromes de fallo medular<sup>2</sup>.

Realizar un correcto diagnóstico diferencial en las anemias normocíticas resulta complejo. Por ejemplo, las anemias arregenerativas clásicamente cursan con microcitosis o macrocitosis pero, en determinadas casos, pueden mostrar un VCM normal: anemia en estadios iniciales o en situaciones donde coexistan causas de anemia microcítica y macrocítica. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta esta posibilidad en la búsqueda de la etiología de la anemia, siendo útil el valor de los reticulocitos.

## Anemia macrocítica

Engloba las anemias con un VCM mayor de 100 fl. Dentro de las principales causas se incluyen:

1. Déficit en la producción medular: se encuentran las anemias megaloblásticas producidas por alteraciones en la síntesis del ADN (déficit de vitamina B<sub>12</sub>/ácido fólico y el uso de determinados fármacos) o las anemias debidas a una inadecuada maduración eritroide (síndromes mielodisplásicos, síndromes congénitos de fallo medular o aplasias medulares)<sup>3</sup>.
2. Alteraciones en la membrana del hematíe: alcoholismo/hepatopatía o hipotiroidismo.
3. Reticulocitosis: hemolisis adquirida/congénita.

TABLA 1

Clasificación etiológica de las anemias según su volumen corpuscular medio

Anemia microcítica	Anemia normocítica	Anemia macrocítica
<b>Adquiridas</b>	ATC	<b>Megaloblásticas</b>
Anemia ferropénica	Anemia hemolítica	Déficit de vitamina B <sub>12</sub>
ATC	Anemia por Hb con baja afinidad por el O <sub>2</sub>	Déficit de ácido fólico
ASA	Hemorragia aguda	
Intoxicación por Pb/Al	Hiperesplenismo	
	Enfermedad renal crónica	
	Déficit de Cu	
<b>Congénitas</b>		<b>No megaloblásticas</b>
Talasemia		Anemia hemolítica
Ciertas Hb inestables		Fallo medular (SMD, AA, etc.)
ASC		Hepatopatía
Alteraciones congénitas del metabolismo del Fe		Alcoholismo
		Hipotiroidismo
		Fármacos
		EPOC, tabaquismo
		Pseudomacrocitosis

AA: anemia aplásica; Al: aluminio; ASA: anemia sideroblástica adquirida; ASC: anemia sideroblástica congénita; ATC: anemia de trastorno crónico; Cu: cobre; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Fe: hierro; Hb: hemoglobina; Pb: plomo; SMD: síndrome mielodisplásico.

En el diagnóstico diferencial es importante tener en cuenta otras posibles causas de macrocitosis: EPOC, tabaquismo, edades extremas, embarazo y las pseudomacrocitosis (deshidratación, hiperglucemia, hiperleucocitosis o exceso de EDTA en el tubo de hemograma).

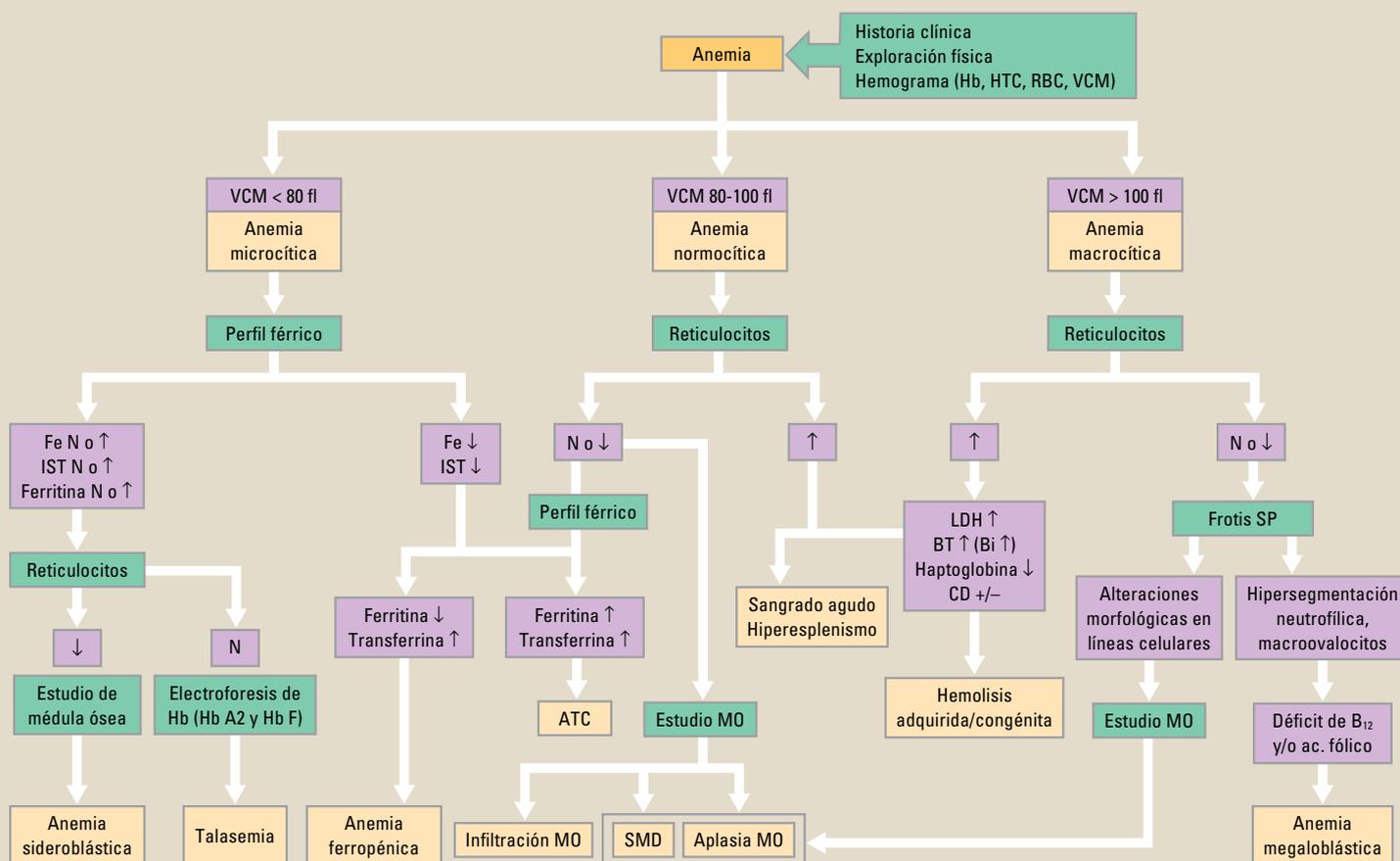
La tabla 1 recoge una clasificación etiológica de las diferentes anemias en función del VCM.

## Protocolo diagnóstico

Una apropiada historia clínica ligada a un minucioso examen físico resulta imprescindible para el diagnóstico etiológico de una anemia. Con este objetivo se propone la siguiente aproximación diagnóstica (fig. 1) partiendo de parámetros mencionados previamente como el VCM y el valor de reticulocitos.

### Anemia normocítica

Ante una anemia normocítica, el paso inicial sería determinar la cifra de reticulocitos. Si la anemia es regenerativa será necesario valorar posibles sangrados, descartar un hiperesplenismo o una anemia hemolítica. En este último caso, es útil la determinación de parámetros bioquímicos de hemolisis (lactatodeshidrogenasa elevada, haptoglobina disminuida/suprimida y elevación de bilirrubina indirecta). Se valorará un posible diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria (hemoglobinopatía, membranopatía, enzimopatía) o de anemia hemolítica adquirida como la autoinmune (AHAI) o la microangiopatía trombótica (MAT). Si por el contrario nos encontramos ante una anemia arregenerativa, es preciso considerar la presencia de otras citopenias y la morfología de



**Fig. 1.** Aproximación diagnóstica al paciente con anemia.

ATC: anemia de trastorno crónico; Bi: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; CD: Prueba de Coombs directa; Fe: hierro sérico; Hb: hemoglobina; HTC: hematocrito; IST: índice de saturación de transferrina; MO: médula ósea; N: normal; RBC: recuento de glóbulos rojos; SMD: síndrome mielodisplásico; SP: sangre periférica; VCM: volumen corpuscular medio.

sangre periférica mediante la realización de un frotis. El hallazgo de signos displásicos u otras alteraciones características de la serie roja (esquistocitos, esferocitos, datos megaloblásticos) pueden orientar el diagnóstico hacia patologías específicas que requieran estudio de médula ósea u otras pruebas complementarias. Si en cambio el frotis no releva anomalías definitorias, debe realizarse un estudio del perfil de hierro (hierro sérico, transferrina, ferritina e índice de saturación de transferrina —IST—). La ferritina es un buen indicador de los depósitos de hierro en el organismo; sin embargo, hay que tener en cuenta que también actúa como reactante de fase aguda, encontrándose aumentada en pacientes con procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos. Si estas situaciones se acompañan de un déficit de hierro, podremos encontrar unos valores normales de ferritina. La transferrina y el IST, aunque más útiles que el hierro sérico, tienen también una sensibilidad más baja comparados con la ferritina<sup>2</sup>. La interpretación de los resultados será la siguiente<sup>4</sup>:

1. Disminución de hierro sérico, ferritina e IST junto con un aumento de la transferrina: ferropenia.

2. Hierro sérico e IST disminuidos acompañados de valores de ferritina y transferrina elevados: ATC.

Por lo tanto, si se confirma la ferropenia será preciso instaurar tratamiento sustitutivo e iniciar un diagnóstico etiológico de la misma. En cambio, si el diagnóstico es de ATC se deberá valorar si los antecedentes personales del paciente explican el cuadro o urge la realización de nuevas pruebas complementarias para descartar otros procesos implicados en la etiología de la anemia.

### Anemia microcítica

En el caso de una anemia microcítica, en primer lugar, se debe realizar un estudio del perfil férrico. Si resulta ser diagnóstico de ferropenia o ATC se actuará con las recomendaciones referidas previamente. Por el contrario, si dicho estudio se encuentra dentro de parámetros normales, se determinará el índice reticulocitario. Si se tratase una anemia arregenerativa estaría indicada la realización de un estudio

de médula ósea para valorar el hierro medular mediante la tinción de Perls, de utilidad en el caso de tratarse de una anemia sideroblástica. Una cifra de reticulocitos baja requerirá descartar la presencia de una hemoglobinopatía. Tanto la historia familiar como el origen geográfico del paciente y una anamnesis dirigida son relevantes a la hora de valorar este diagnóstico. Para ello, es necesaria la realización de una electroforesis de hemoglobinas y la consiguiente cuantificación de la hemoglobina fetal (F) y la hemoglobina A2<sup>5</sup>. Aunque habitualmente estas entidades se diagnostican en la infancia, pueden diagnosticarse en la edad adulta (pacientes con talasemia heterocigota para la forma alfa o beta, pudiendo incluso no presentar anemia). Las beta talasemias se dividen en talasemia *minor* (aumento de la fracción hemoglobina A2) y talasemia *mayor* (incremento de la hemoglobina F y hemoglobina A2). Al contrario, el diagnóstico de las alfa talasemias requiere de técnicas moleculares más específicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>6</sup>. Estos pacientes, en situaciones de estrés (cirugías, infecciones, procesos inflamatorios, etc.), es posible que presenten una mayor destrucción eritrocitaria con patrón de hemólisis acompañante y cierto incremento en el VCM. En conclusión, en el caso de las anemias microcíticas, si estamos ante una anemia ferropénica veremos un VCM disminuido junto con una disminución del hematocrito, de la hemoglobina y del número de hematíes; mientras si se tratara de una talasemia, el número de hematíes estará aumentado con un VCM desproporcionadamente bajo con respecto a la cifra de hemoglobina<sup>2</sup>.

## Anemia macrocítica

La aproximación diagnóstica de las anemias macrocíticas requerirá, en un primer paso, descartar posibles causas de macrocitosis y pseudomacrocitosis, junto con el consumo de alcohol y antecedentes de hepatopatía o hipotiroidismo. A continuación, la valoración del índice reticulocitario orientará hacia sangrados agudos o anemias hemolíticas si se trata de una anemia regenerativa. Similar a los casos de normocitosis, habrá que considerar la posibilidad tanto de hemólisis adquirida como hereditaria. Las AHAI son una de las principales causas de hemólisis adquirida, donde antecedentes personales de enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos o fármacos relacionados con hemólisis pueden estar presentes<sup>7</sup>. También en este apartado hay que valorar la posibilidad de una MAT si se acompaña de trombopenia (coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemolítico urémico). De tratarse de una anemia con cifra de reticulocitos normal o baja, se realizará un frotis de sangre periférica. Alteraciones morfológicas compatibles con megaloblastosis (macroovalocitos o hipersegmentación neutrofílica) requerirán la determinación de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico<sup>3</sup>. Si el déficit

es de la vitamina B<sub>12</sub>, se procederá al estudio para confirmar el diagnóstico de anemia perniciosa (AP). Para ello se solicitará gastroscopia y los anticuerpos antifactor intrínseco y anticélula parietal. Al contrario, si se descartase el diagnóstico de AP y cuando el déficit sea de ácido fólico, será necesario valorar como posibles causas la malabsorción, la falta de aporte en la dieta o el alcoholismo, entre otros. Cuando el frotis no revele signos de megaloblastosis o lo que se observe sean cambios displásicos, el estudio de médula ósea está indicado. La intención es descartar síndromes centrales como las aplasias medulares o los síndromes mielodisplásicos<sup>7</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. ●● Moraleda Jiménez JL. Pregrado en hematología. 4º ed. Madrid: Luzán5; 2017.
2. ●● Arrizabalaga B, González F, Remacha A, editors. Eritropatología. SEHOP. 1ª ed. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2017.
3. ●● Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: evaluation and diagnostic tests. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):263-84.
4. ●● Van Vranken M. Evaluation of microcytosis *Am Fam Physician.* 2010;82(9):1117-22. [Correcciones en: *Am Fam Physician.* 2011 Apr 1; 83(7):792].
5. ●● Ryan K, Bain BJ, Worthington D, et al; British Committee for Standards in Haematology. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol.* 2010;149(1):35-49.
6. ●● Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and  $\beta$ -thalassemia screening. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(3):374-9.
7. ●● Evaluation of anemia. [Consultado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/93/pdf/93/Evaluation%20of%20anemia.pdf>