

ESTUDIO DE LAS ANEMIAS MICROCÍTICAS: ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA Y TRATAMIENTO

MIGUEL ANGEL OSORIO MANYARI

*LICENCIADO MÉDICO ESPECIALISTA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA
CAU SEGOVIA*

SEGOVIA, 25 de febrero 2026

MICROCITOSIS

Se refiere a un VCM por debajo del límite inferior de lo normal

VCM (Volumen celular medio)

Normal Adultos

80 to 100 fL

Leucocitos		7,42 x10 ³ /μL	(4-11,5)
Hematíes		4,88 x10 ⁶ /μL	(4,5-6)
Hemoglobina	↓	12,30 g/dL	(13-17,5)
Hematocrito	↓	38,20 %	(39-52)
VCM	↓	78,40 fL	(80-100)
HCM	↓	25,10 pg	(27-33)
CHCM		32,00 g/dL	(31-36)
IDH	↑	16,2 %	(11,9-16)

PARÁMETROS NORMALES EN ADULTOS

PARÁMETRO	MASCULINO	FEMENINO
Hemoglobina (g/dL)	13 to 17,5	12 to 16
MCV (fL)	80 to 100	
IDH (%)	11.9 to 16	
Reticulocitos ($\times 10^3$ /microL)	20 to 130	20 to 130

Considerar que un 2.5% de la población “normal fisiológicamente” tendrá un valor inferior.

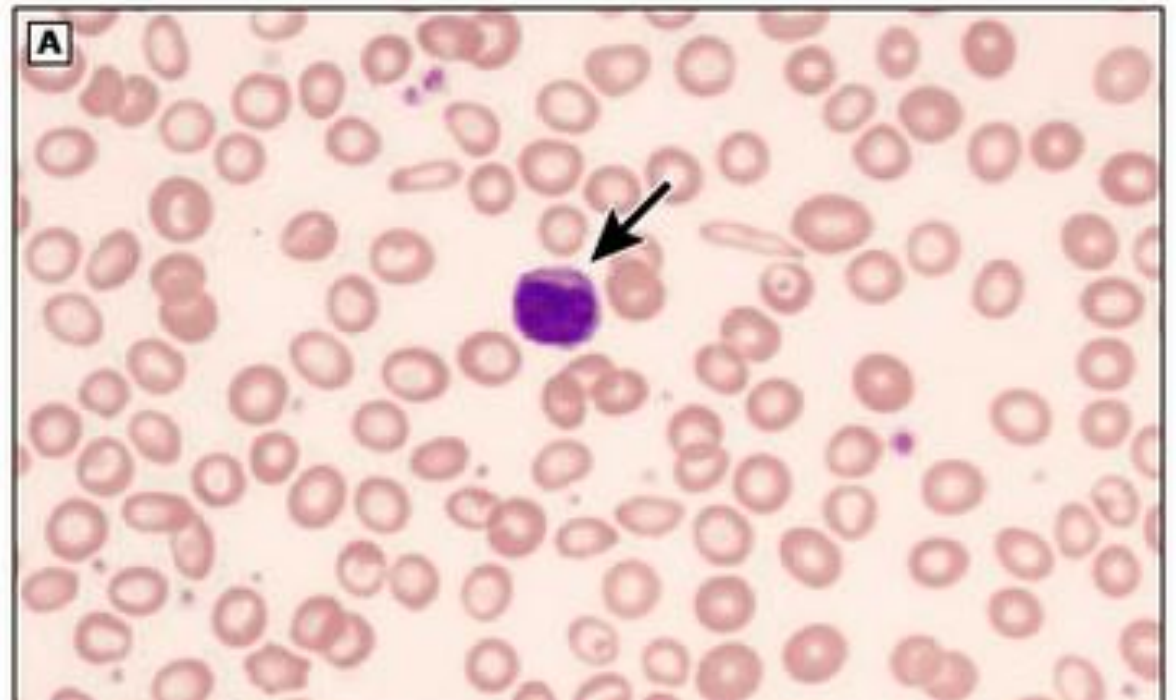
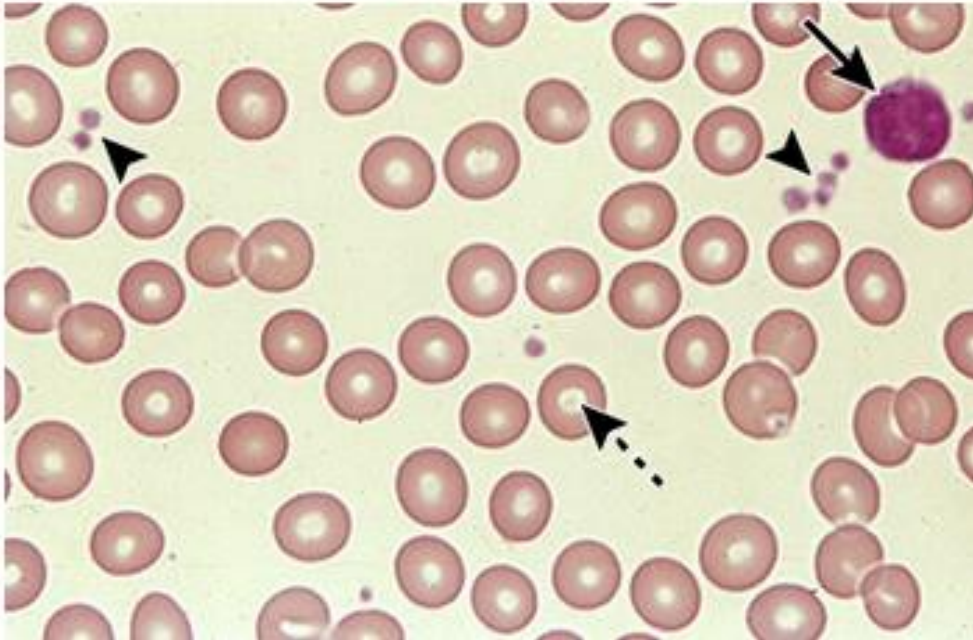
VALORES NORMALES DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN NIÑOS

EDAD	HEMOGLOBINA (G/DL)		MCV (FL)	
	Límite Inferior	Límite superior	Límite Inferior	Límite superior
6 meses a <2 years	11.0	13.5	73	85
2 a 6 años	11.0	13.7	75	86
6 a 12 años	11.2	14.5	78	90
12 a <18 años				
Femenino	11.4	14.7	80	96
Masculino	12.4	16.4	80	96

FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

Peripheral blood smear in iron deficiency anemia showing microcytic, hypochromic red blood cells

Normal peripheral blood smear



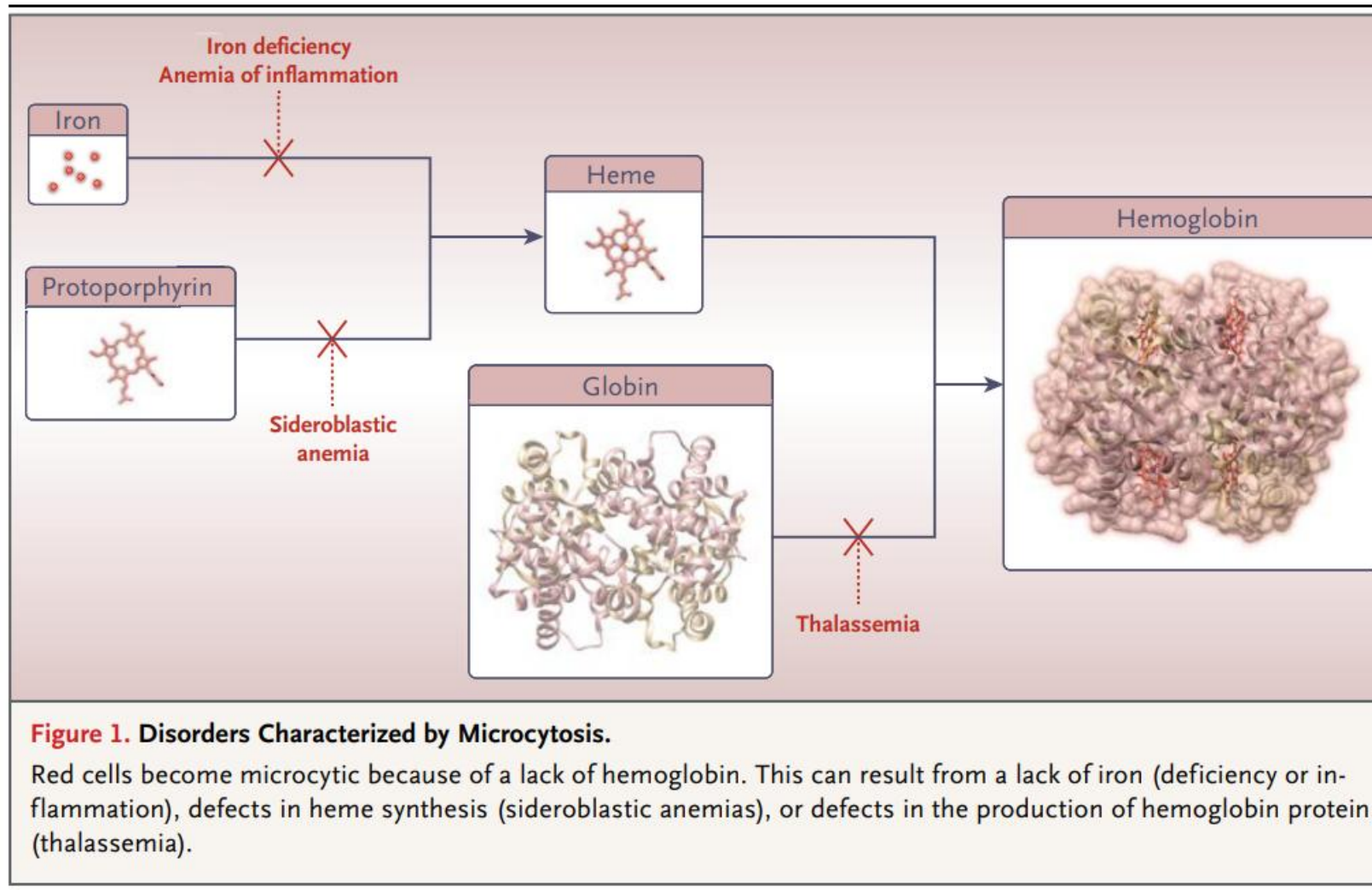
CAUSAS DE MICROCITOSIS

DEFICIENCIA DE HIERRO

ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS/ANEMIA DE INFLAMACIÓN
(VCM<70fL es menos probable)

TALASEMIA

MICROCYTIC ANEMIA



ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

CAUSAS PRINCIPALES:

- ✓ Común en niños.
- ✓ Mujeres que menstrúan.
- ✓ Reducción de la absorción de hierro, como en el caso de H. pylori y la enfermedad celíaca.

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO PARA LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Decreased intake

Vegetarian, vegan, or other diet with limited sources of iron

In infants, use of unmodified (nonformula) cow's milk before age 12 months, or exclusive breastfeeding from age 6 to 12 months

Decreased iron absorption

Celiac disease

Atrophic/autoimmune gastritis

Helicobacter pylori

Bariatric surgery

Medications that reduce gastric acidity (unlikely to be the sole cause)

Genetic disorders such as IRIDA (rare)



Blood or iron loss

Heavy menstrual bleeding

Pregnancy and lactation

Gastric ulcer disease or gastritis

Colorectal cancer

Gastrointestinal telangiectasias, HHT

Bleeding disorders such as VWD

Gastrointestinal parasites

Frequent blood donation

Surgical blood loss

Iatrogenic (frequent blood draws)

Hemodialysis



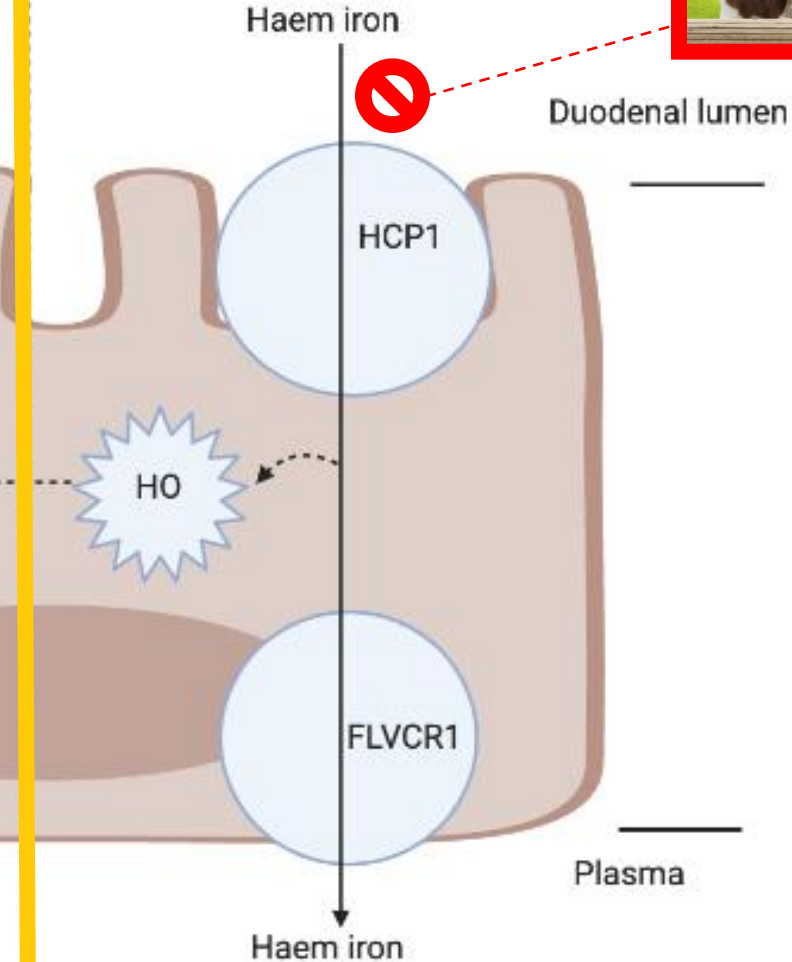
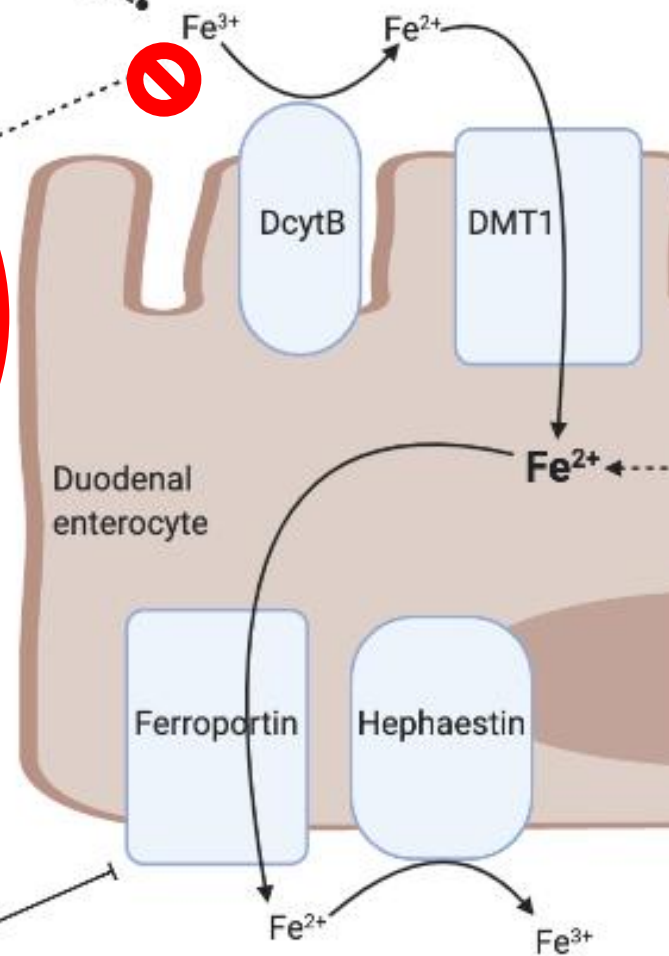
Non-Haem iron absorption

Haem iron absorption



ascorbic acid
citrate
gastric acid

phytates
tannins
antacids



ESTADIOS DE DEFICIENCIA DE HIERRO

	Normal	Iron deficiency without anemia	Iron deficiency with mild anemia	Iron deficiency with severe anemia
Hemoglobin	Normal range*	Normal range*	9 to 12 g/dL (90 to 120 g/L)	6 to 7 g/dL (60 to 70 g/L)
Red blood cell size and appearance	Normal	Normal	Normal or slight hypochromia (slight decrease in MCHC)	Microcytosis (decrease in MCV) and hypochromia (decrease in MCHC)
Serum ferritin	40 to 200 ng/mL (40 to 200 mcg/L; 89.9 to 449 pM/L)	<40 ng/mL [¶] (<40 mcg/L; <89.9 pM/L)	<20 ng/mL (<20 mcg/L; <45 pM/L)	<10 ng/mL (<10 mcg/L; <22.5 pM/L)
Serum iron	60 to 150 mcg/dL (10.7 to 26.7 microM/L)	60 to 150 mcg/dL (10.7 to 26.7 microM/L)	<60 mcg/dL (<10.7 microM/L)	<40 mcg/dL (<7.1 microM/L)
Total iron-binding capacity (TIBC; transferrin)	300 to 360 mcg/dL (53.7 to 64.4 microM/L)	300 to 390 mcg/dL (53.7 to 69.8 microM/L)	350 to 400 mcg/dL (62.6 to 71.6 microM/L)	>410 mcg/dL (>73.4 microM/L)
Transferrin saturation (serum iron/TIBC)	20 to 50%	20%	<15%	<10%
Reticulocyte hemoglobin ^[1]	30.6 to 35.4 pg	22.3 to 34.7 pg	14.8 to 34.0 pg	Data not available
Bone marrow iron stain	Adequate iron present	Iron absent	Iron absent	Iron absent
Erythrocyte zinc protoporphyrin, ng/mL RBC	30 to 70	30 to 70	100 to 200	100 to 200

Hemoglobina Reticulocitaria

	Estado normal de hierro	Agotamiento de reservas de hierro Estadio I	Agotamiento de compuestos funcionales del hierro Estadio II	Estadio III
Umbral para la eritropoyesis deficiente de hierro →	Compartimiento de almacenamiento de hierro	Transporte de hierro (flujo de hierro a los compuestos funcionales de hierro)		
	Compartimiento de hierro funcional (hemoglobina, mioglobina, citocromos, etc.)			
Cambios esquemáticos de los analitos				
Perfil típico del laboratorio				
Ferritina sérica (µg/L)	Mujeres 30-200 Hombres 30-300	> 12 y < 30	< 12	< 12
Hemoglobina (g/dL)	Niños y mujeres >12 Mujer embarazada >11 Hombres >13	Normal	Normal	Niños y mujeres <12 Mujer embarazada <11 Hombres <13
Saturación de transferrina (%)	20-50	Normal	↓-↓↓	↓↓↓-↓↓↓
Hierro sérico (µg/dL)	60-170	Normal	↓-↓↓	↓↓↓-↓↓↓
Capacidad total de fijación del hierro (µg/dL)	240-450	↑	↑↑	↑↑↑
Hemoglobina reticulocitaria (pg)	33,1- 39,5	Normal o ↓	< 29	< 29
VCM (fL)	85-95	Normal	Normal	Normal o ↓
ADE (%)	<14	Normal	↑	↑↑-↑↑↑-↑↑↑↑
Manifestaciones clínicas	Ninguna	Ninguna	Mínimas	Propias de la anemia

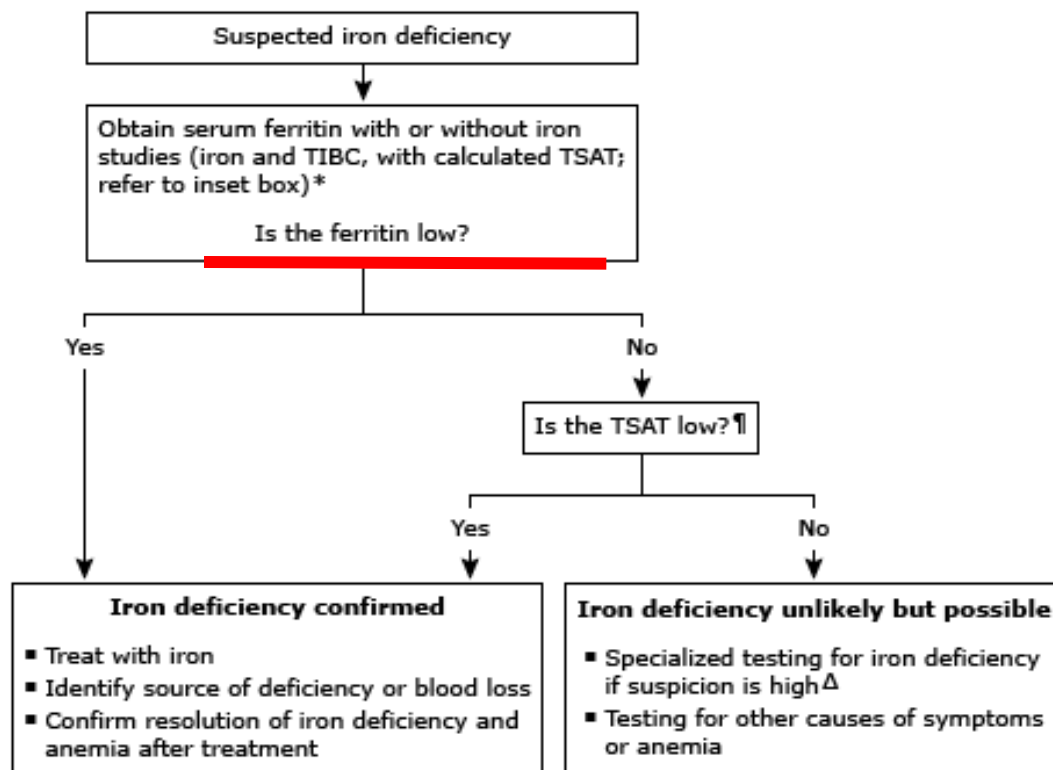
EXPRESIÓN DE DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL HEMOGRAMA

El orden sería:

1. **Hemoglobina Reticulocitaria**
2. Ancho de distribución de eritrocitos
3. Volumen corpuscular medio
4. Alteraciones morfológicas de eritrocitos (anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromía)

DIAGNÓSTICO

Diagnosis of iron deficiency in adults



Findings in iron deficiency (selected examples)

History:

- Symptoms of anemia such as undue fatigue
- Pica, pagophagia, or restless legs syndrome
- Autoimmune gastritis or celiac disease
- Heavy menses or prior pregnancies
- GI bleeding or frequent blood donation

Examination:

- Pallor, brittle skin
- Fingernail changes (spoon shape, horizontal lines)
- Cheilosis, loss of tongue papillae
- Occult blood in stool

CBC:

- Anemia, low RBC count
- Normocytic or microcytic RBCs
- Low reticulocyte count
- High platelet count

Iron studies:

- Ferritin <30 ng/mL (or <41 ng/mL if anemia and comorbidities are present)*
- TSAT <20% ¶

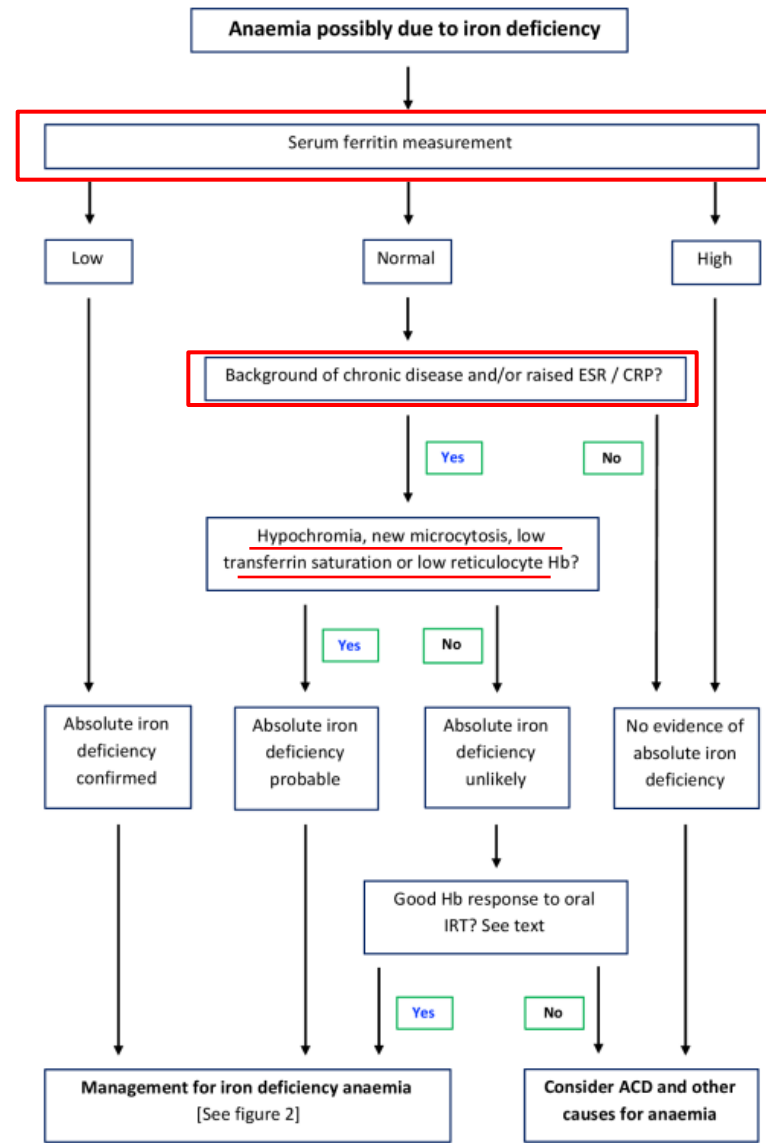
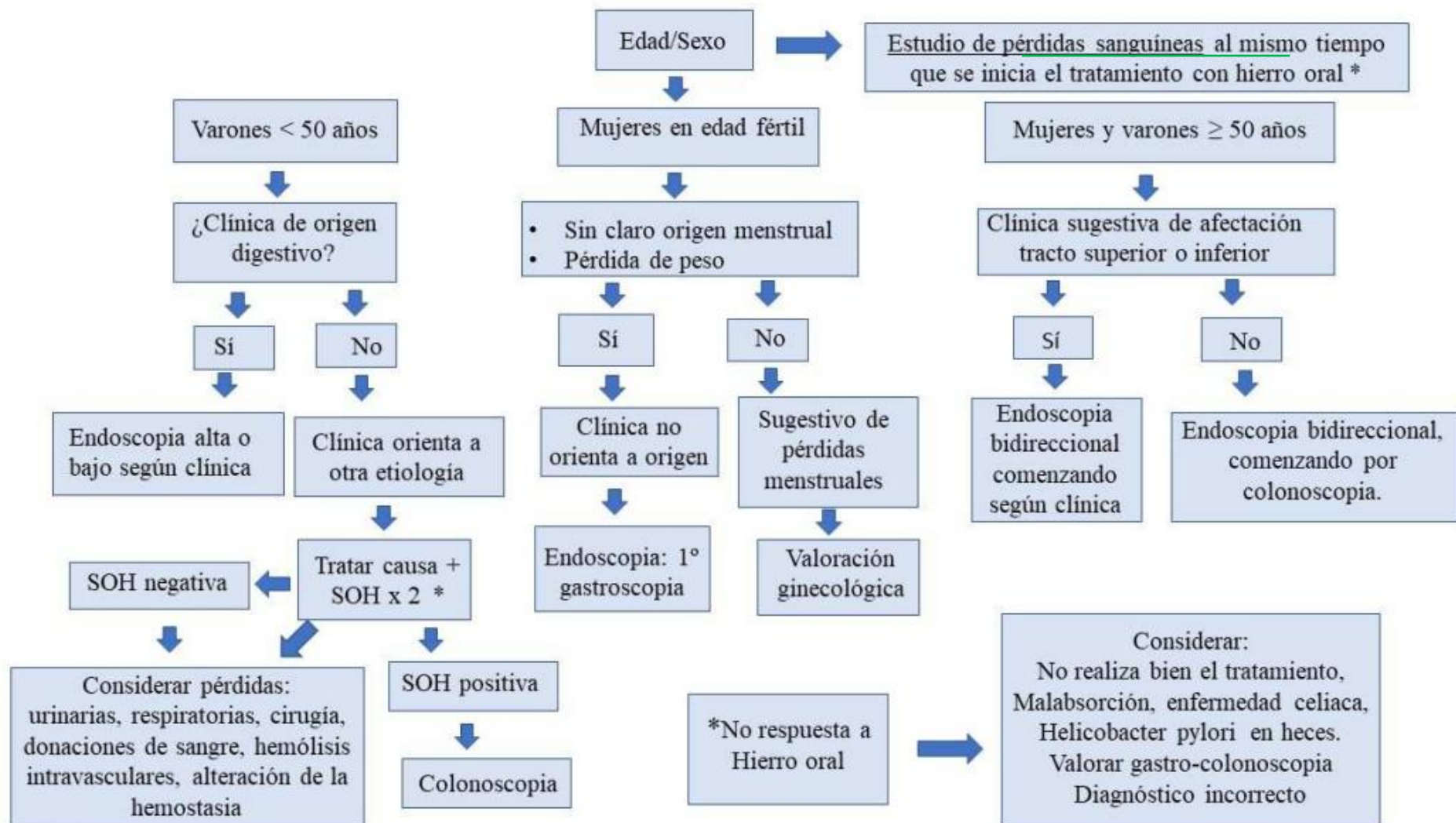
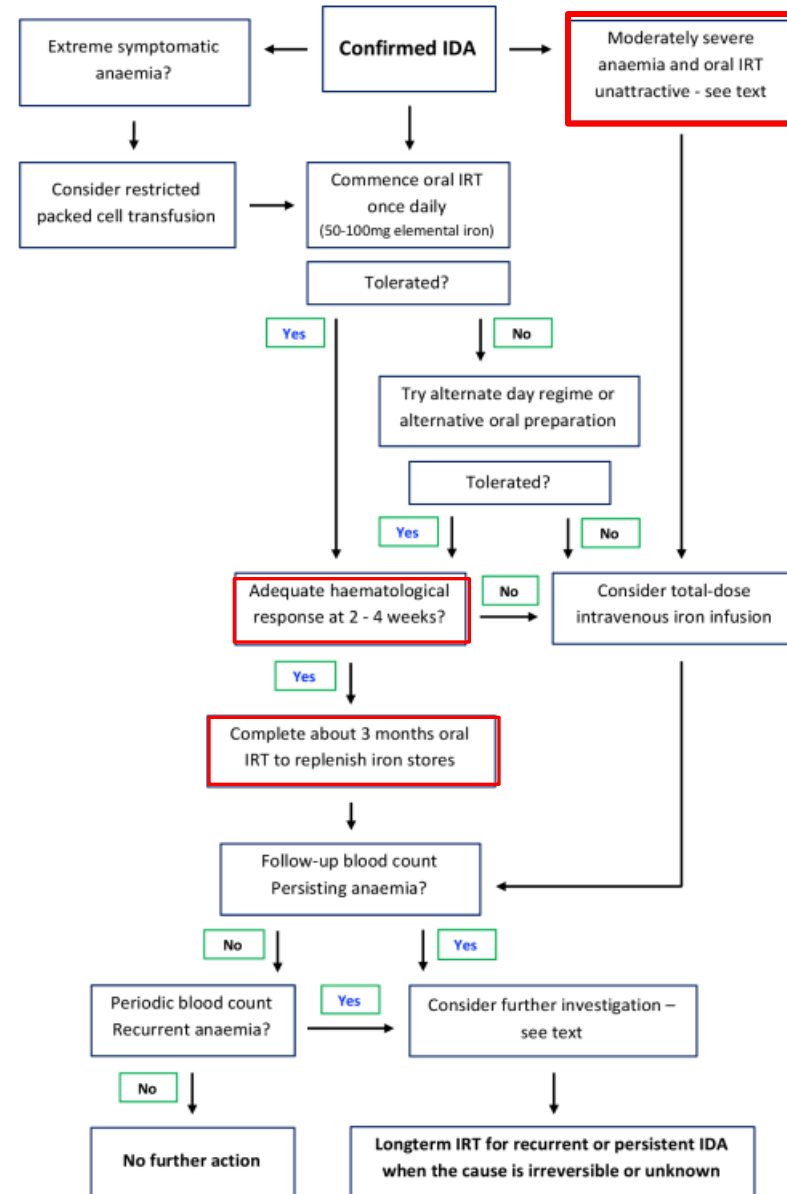


Figure 1 Algorithm for the diagnosis of iron deficiency anaemia. ACD, anaemia of chronic disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Hb, haemoglobin; IRT, iron replacement therapy.

Algoritmo diagnóstico de etiología de ferropenia



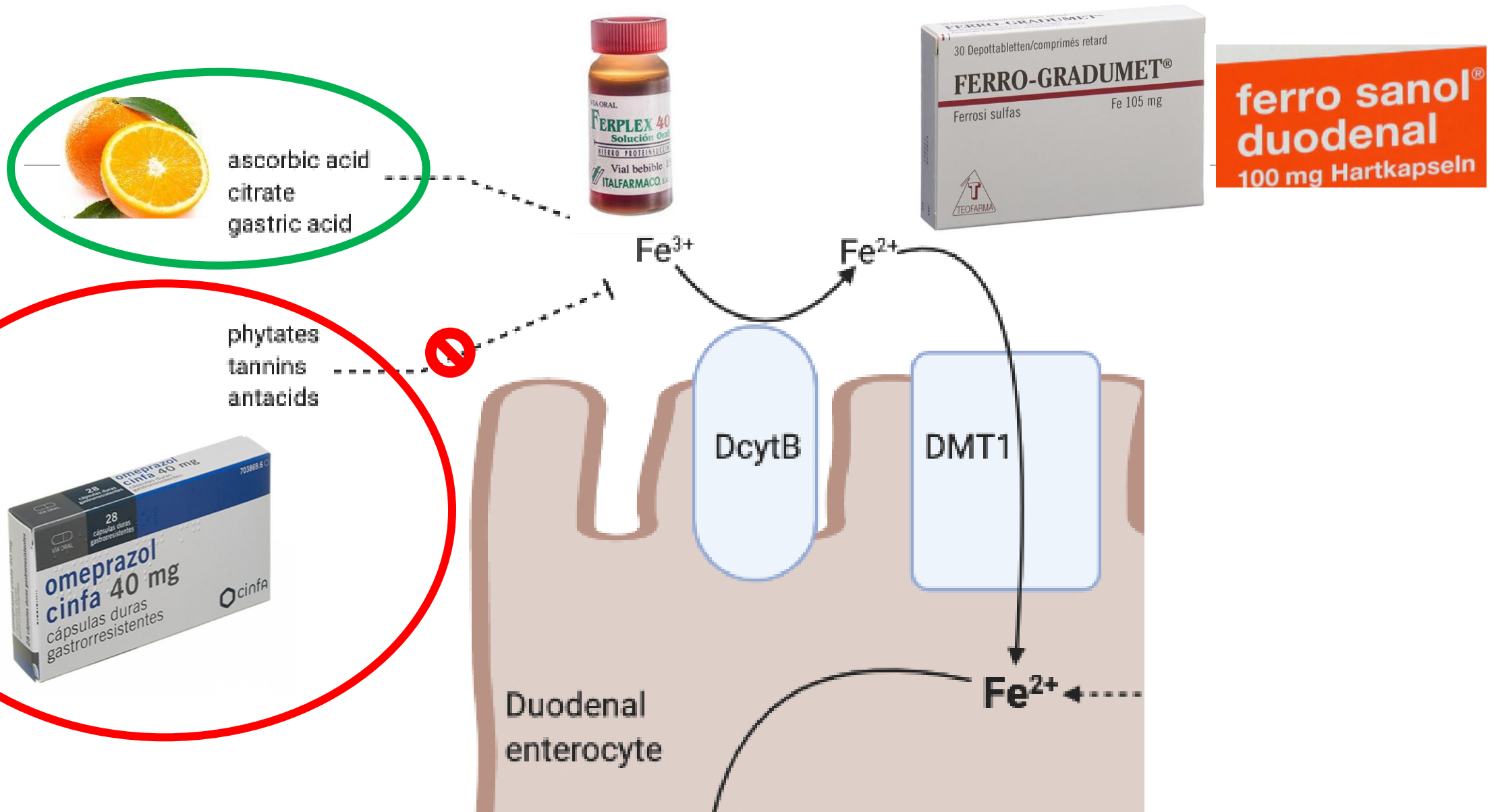
TRATAMIENTO



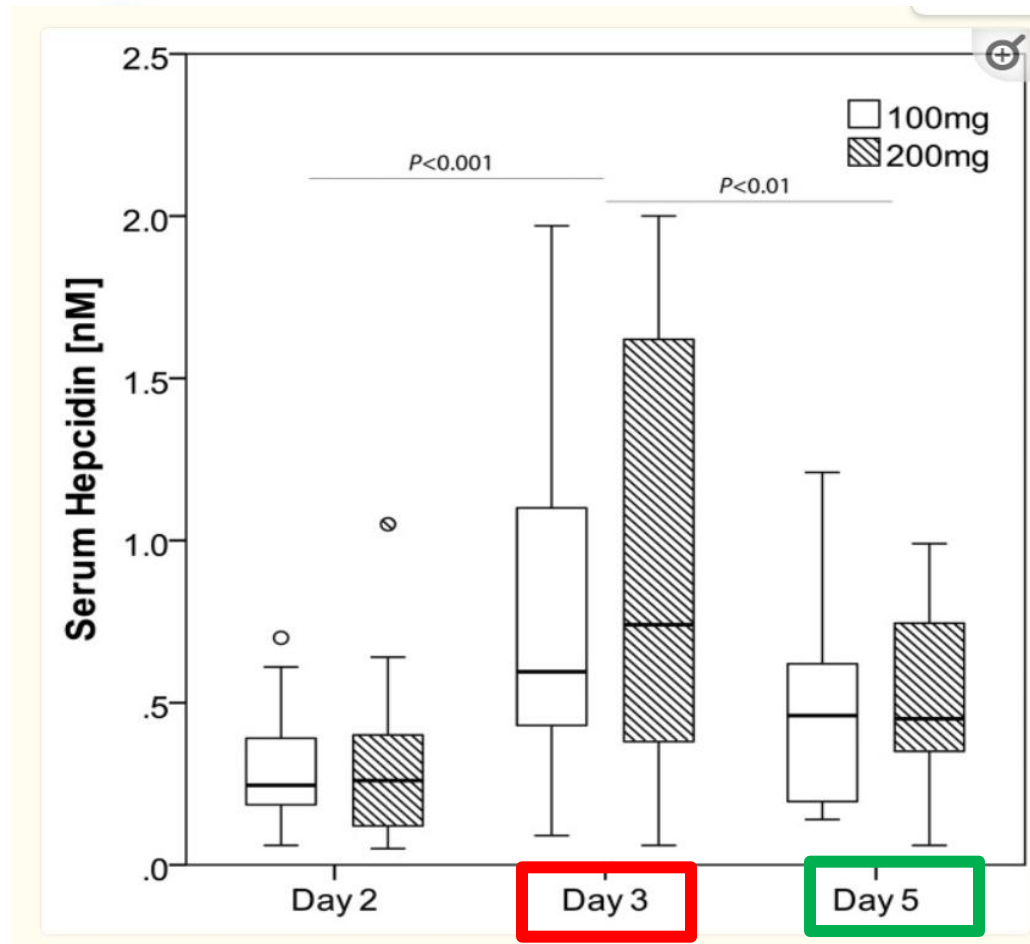
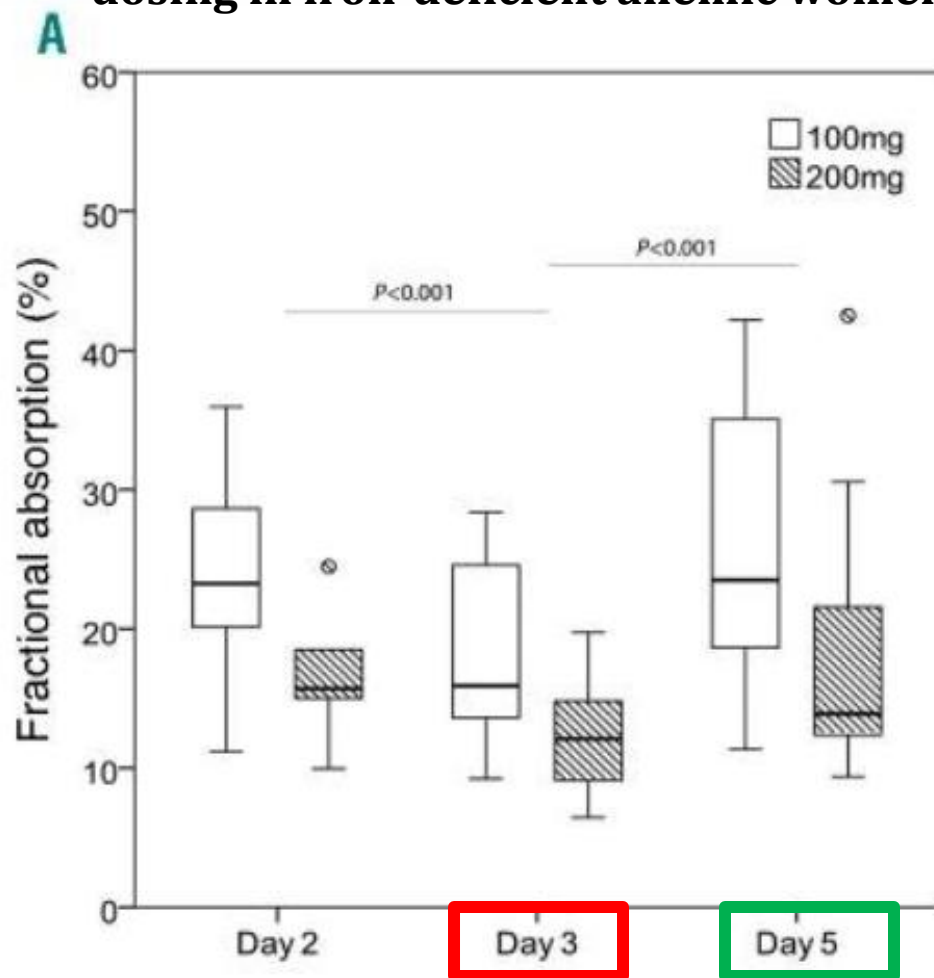
FORMULACIONES ORALES

Table 3 A comparison of oral iron preparations available in the UK (February 2021)

Formulation	Preparation	Dose	Elemental iron	Cost/£*
Ferrous sulfate	Tablet	200 mg	65 mg	1.00†
	Drops	125 mg/mL	25 mg/mL	60.00
	MR tablet‡	325 mg	105 mg	2.58
	MR capsule‡	150 mg	48 mg	3.95
Ferrous sulfate with ascorbic acid	MR tablet‡	325 mg	105 mg	3.20
Ferrous sulfate with folic acid	MR tablet‡	325 mg	105 mg	2.64
Ferrous gluconate	Tablet	300 mg	37 mg	2.18
Ferrous fumarate	Tablet	210 mg	69 mg	1.33
	Capsule	305 mg	100 mg	1.40
	Tablet	322 mg	106 mg	1.00
	Liquid	140 mg/5 mL	45 mg/5 mL	4.00
Ferrous fumarate with folic acid	Tablet	322 mg	106 mg	1.25
Ferric maltol	Tablet	30 mg	30 mg	47.60
Sodium feredate	Liquid	190 mg/ 5 mL	27.5 mg/5 mL	8.37
Multivitamins with iron	Various	Various	Up to 14 mg	~1.00§



Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women



Alternate day versus daily oral iron for treatment of iron deficiency anemia: a randomized controlled trial

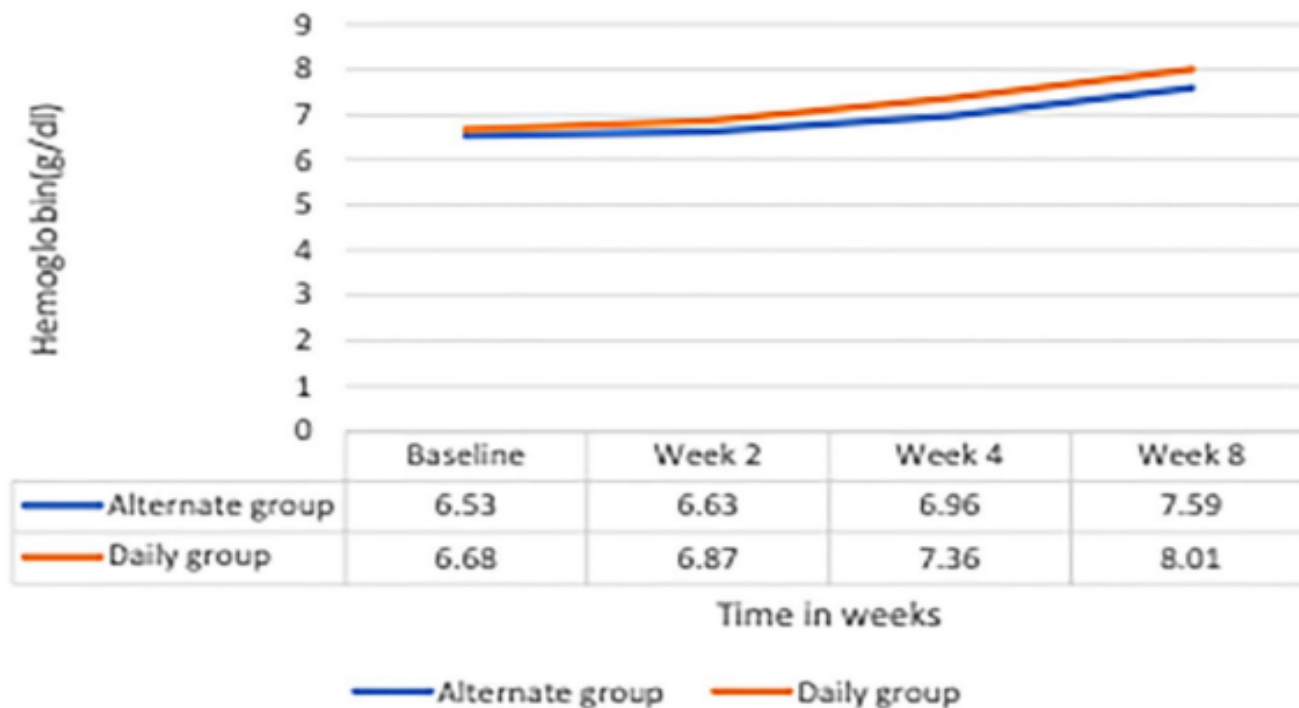


Figure 2. Change in mean hemoglobin levels at weeks 2, 4 and 8 from baseline in patients randomized to daily and alternate day iron therapy.

SYSTEMATIC REVIEW

Open Access



Efficacy of daily versus alternate day oral iron supplementation for management of anaemia among general population: a systematic review and meta-analysis

Anupkumar D. Dhanvijay¹, Vipin Patidar⁴, Jayvardhan Singh², Subodh Kumar³, Shiv Kumar Mudgal^{4*}, Seshadri Reddy Varikasuvu⁵ and Rajesh Kumar⁶

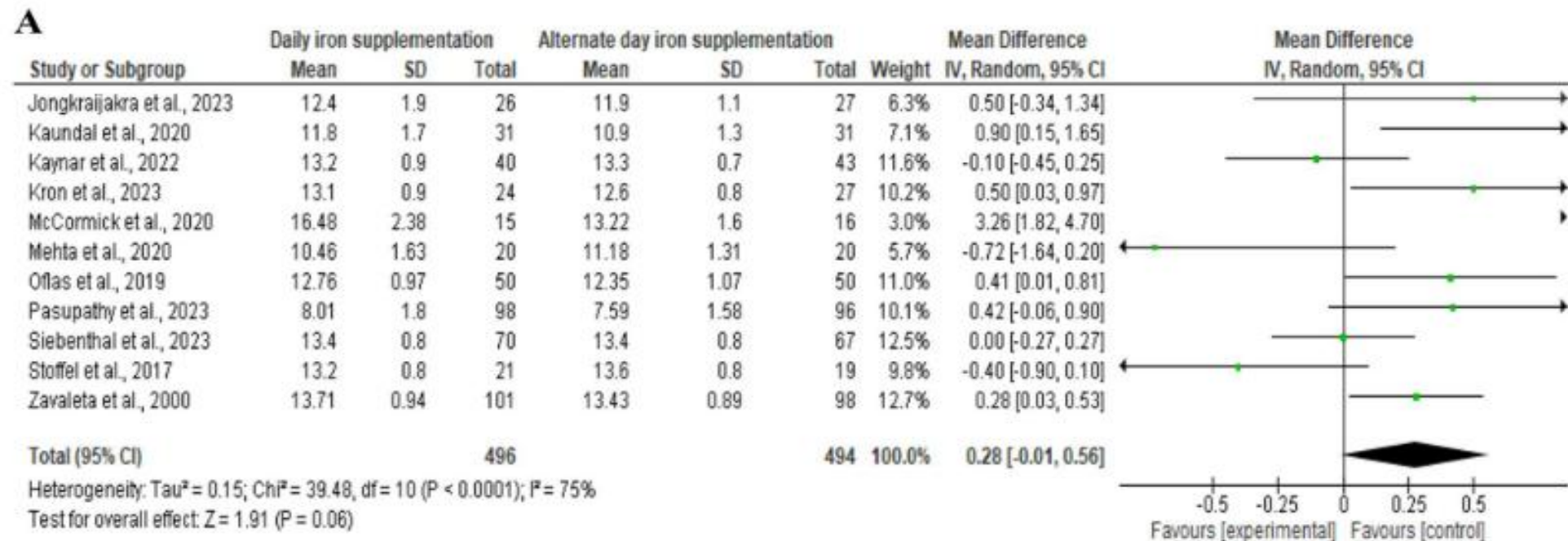


Fig. 2 A Hemoglobin outcomes in daily vs. alternate-day iron supplementation group

FORMULACIONES ENDOVENOSO

Table 4 A comparison of intravenous iron preparations available in the UK (February 2021)

Formulation	Iron dose	Test dose	Min infusion	Cost/£*
Iron sucrose	200 mg per injection	Yes	30 min	102
Ferric carboxymaltose	TDR—max single dose 20 mg/kg or 1000 mg‡	No	15 min	154.23†
Ferric derisomaltose	TDR—max single dose 20 mg/kg	No	15–30 min†	169.50
Iron dextran	200 mg per injection	Yes	40 min	79.7
Iron dextran	TDR—max single dose 20 mg/kg	Yes	4–6 hours	79.7

FORMULA DE GANZONI

$$\text{DEFICIT DE HIERRO (mg)} = \text{PESO(Kg)} \times (\text{Hb diana gr/dl} - \text{Hb real gr/dl}) \times 2.4 + 500$$

Ejemplo:

Peso: 50 Kg

Hb: 7.5 gr/dl

Hb diana: 12
gr/dl

DEFICIT DE
HIERRO (mg)

50kg

4.5 gr/dl

2.4

500

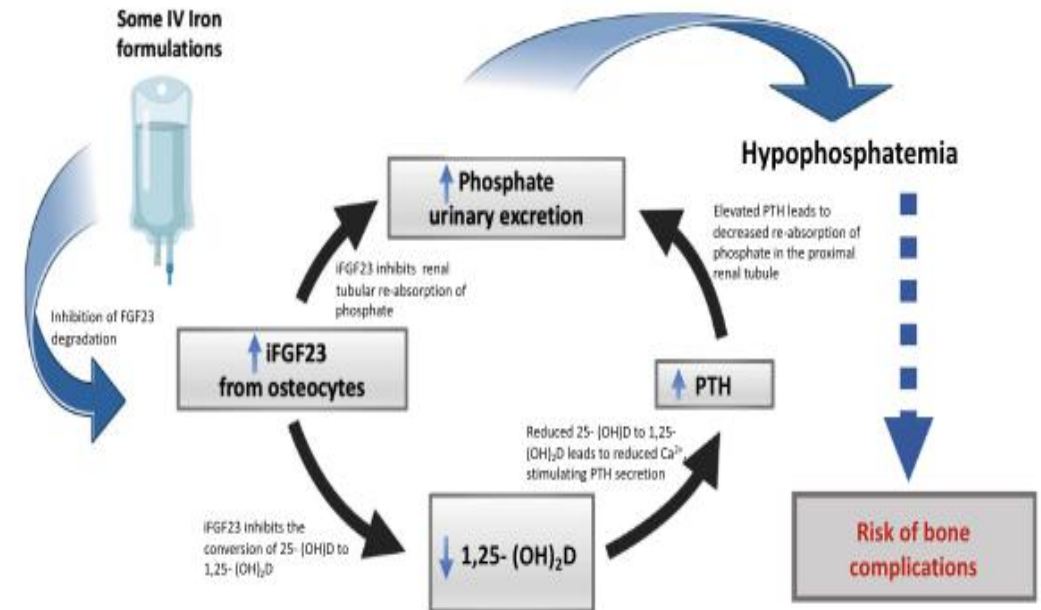
DEFICIT DE
HIERRO (mg)

1040



PRECAUCIONES

- Estreñimiento, náuseas o diarrea en preparaciones orales.
- Hipersensibilidad (0.5%) con hierro endovenoso.
- La infección no es una contraindicación absoluta para uso parenteral, aunque debe evitarse en aquellos con bacteriemia en curso.
- Las tasas de hipofosfatemia son más altas con la carboximaltosa férrica (58%)



Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, Taylor KJ, Menendez M, Auerbach M. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol.* 2024;99(7):1338-1348. doi:10.1002/ajh.27220

Background	Cause of iron deficiency anaemia	Cause of blood loss	Recommended route of iron replacement
Congestive cardiac ailure	Poor nutrition Decreased GI absorption	Antiplatelet and/or anticoagulant use	Intravenous
Chronic kidney disease		Dialysis and frequent blood sampling	Intravenous
Inflammatory bowel disease		Chronically inflamed and ulcerated bowel	Intravenous
Elderly		Medications (antiplatelet, anticoagulant, anti-inflammatories, anti-depressants)	Oral
Malignancy	Poor nutrition Loss of healthy blood cells Damage to the bone marrow	Bleeding tumour	Intravenous
Surgery	Dependent on cause for surgery requirement	Excessive bleeding either pre and/ or post-operatively	Intravenous or oral
Pregnancy	Poor nutrition Increased iron demands to mother and fetus	–	Intravenous or oral

TRANSFUSION SANGUÍNEA

- Se reserva para pacientes con anemia grave, hemodinámicamente inestable y/o tienen comorbilidades asociadas.
- Hb <7 g/dL, pueden ser hemodinámicamente estables y no requerir transfusión.
- Una unidad de sangre contiene aprox. 200 mg de hierro, **es muy probable que estos pacientes requieran más suplementos de hierro.**

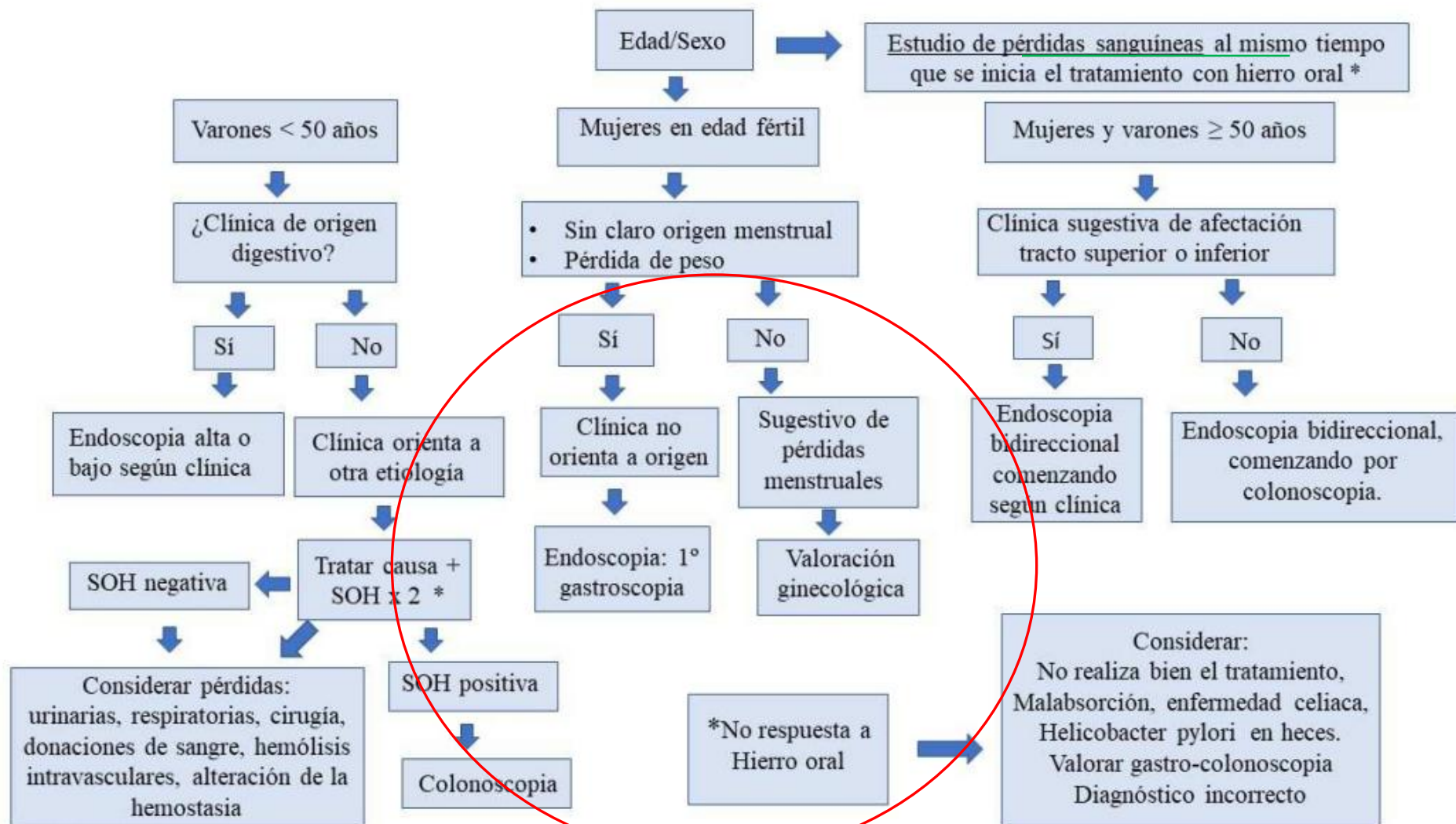
EJEMPLO 1: Niño 9 años

Hematíes		5,09 x10 ⁶ /μL
Hemoglobina		13,50 g/dL
Hematocrito		39,30 %
VCM		77,10 fL
HCM		26,50 pg
CHCM		34,40 g/dL
Hierro		51 μg/dL
Ferritina		19 ng/mL
Transferrina	↑	389 mg/dL
IST	↓	9 %
PCR		3,1 mg/L

EJEMPLO 2: Mujer 43 años

Hematíes		4,75 x10 ⁶ /μL
Hemoglobina	↓	11,60 g/dL
Hematocrito		36,20 %
VCM	↓	76,30 fL
HCM	↓	24,40 pg
CHCM		32,00 g/dL
IDH	↑	16,2 %
Hierro	↓	45 μg/dL
Ferritina		<10
Transferrina		340 mg/dL
IST	↓	9 %

Algoritmo diagnóstico de etiología de ferropenia



EJEMPLO 3: Varón 69 años

Hematíes	↑	6,90 x10 ⁶ /μL
Hemoglobina		13,30 g/dL
Hematocrito		41,30 %
VCM	↓	59,80 fL
HCM	↓	19,20 pg
CHCM		32,20 g/dL
IDH		15,3 %

Ferropenia Talasemia

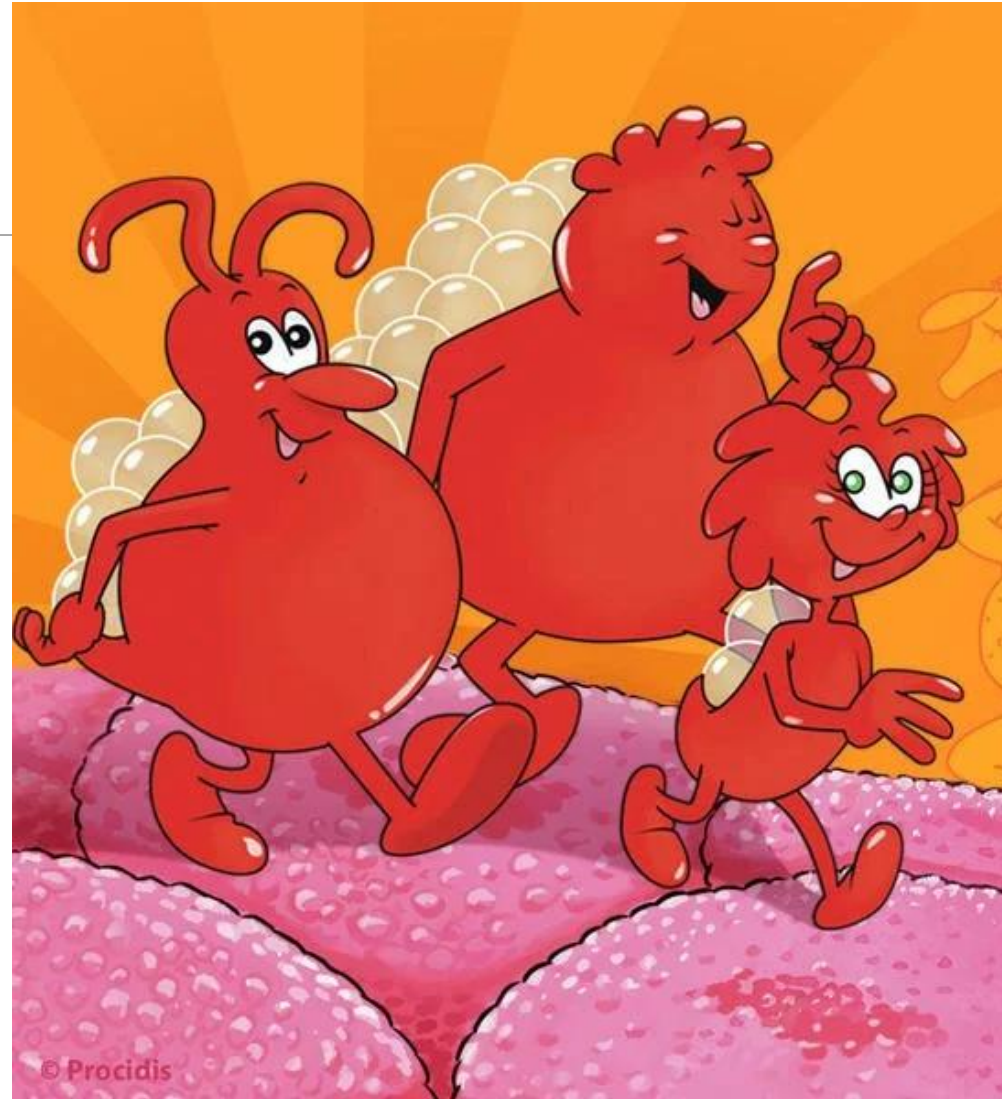
VCM	Disminuido	Disminuido
ADE	Aumentado	N / A
Sideremia	Disminuida	N / A
Ferritina	Disminuida	N / A
Transferrina	Aumentada	N / D
rsTRF	Aumentada	Normal
RBC	Disminuido	N/A
Hierro medular	Disminuido	N / A
Hemoglobina A2	D / N	A
Hipocromia	+++	+
Microcitosis	+	+++

En la anemia ferropénica, el VCM puede enmascarse por afecciones concomitantes como la enfermedad hepática o la deficiencia de vitamina B12.

CONCLUSIONES

1. La causa más frecuente de anemia microcítica es la anemia ferropénica.
2. Los parámetros RBC, RDW y VCM ayudan a diferenciar una anemia ferropénica de una talasemia.
3. En la anemia ferropénica además de las causas digestivas por mala absorción o por pérdidas, también se debe pensar en un origen multifactorial si no hay respuesta al tratamiento con hierro.
4. En general el tratamiento con las formulaciones orales es tan efectivo como vía endovenosa. Y en pacientes con mala tolerancia oral, una alternativa eficaz es alternar los días.
5. La transfusión de sangre no debe utilizarse como tratamiento para la deficiencia de hierro a menos que el individuo tenga anemia grave con inestabilidad hemodinámica.

GRACIAS
POR SU
ATENCIÓN



Estudio de las anemias normo- macrocíticas. Orientación diagnóstica y tratamiento



Stefania Carvajal Altamiranda

R4 de Hematología y Hemoterapia

Complejo Asistencial Universitario de Segovia

25 de febrero de 2026



Gerencia de Asistencia
Sanitaria de Segovia



Conflicto de interés

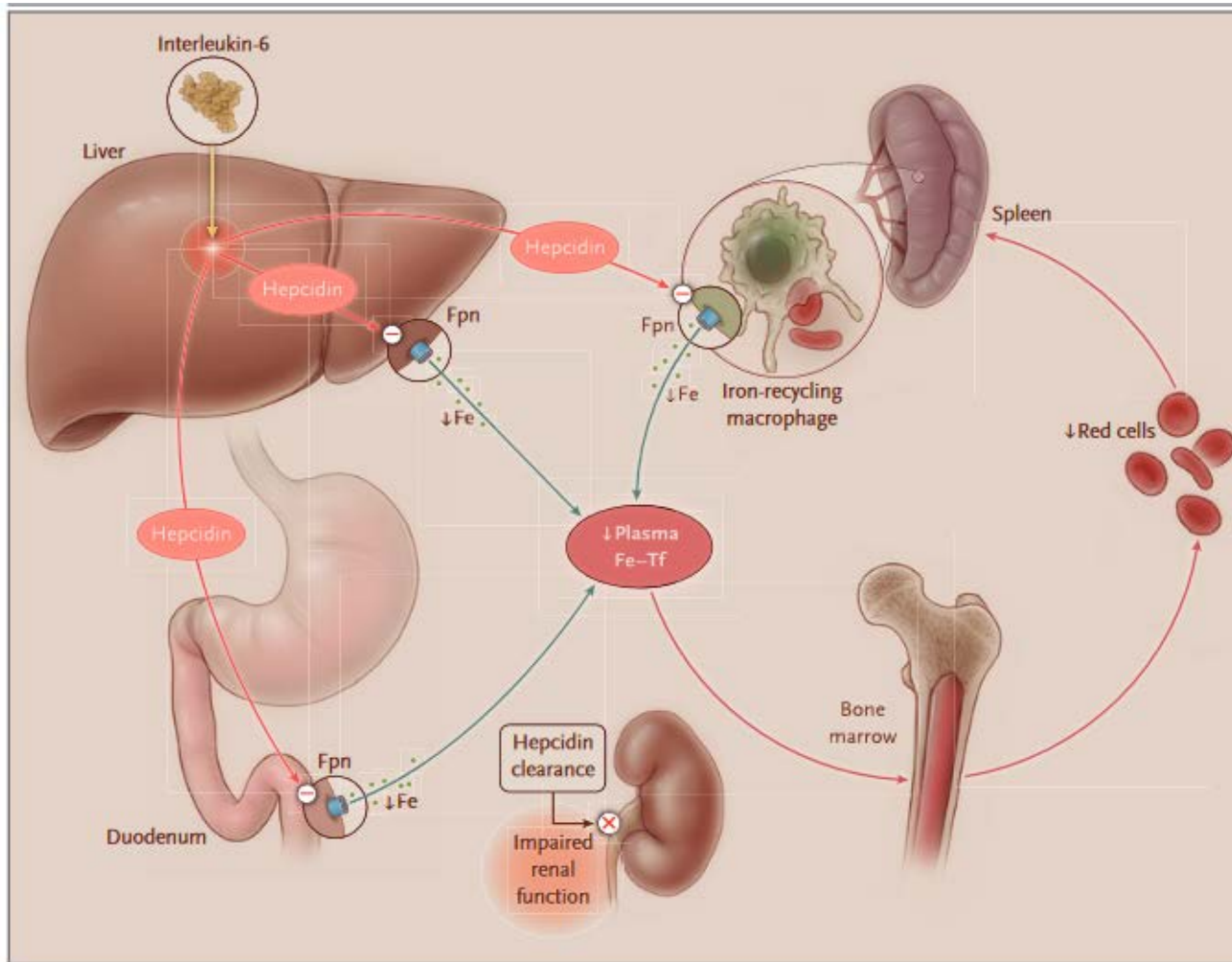
- Sin conflicto de interés.

Generalidades

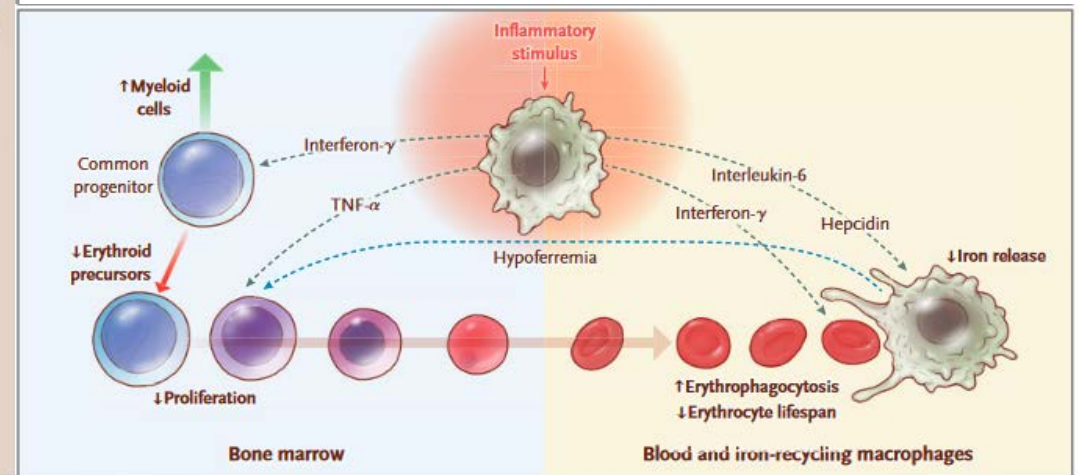


- Según la OMS, la anemia se define como una Hb <13 g/dL en varones adultos, Hb <12 g/dL en mujeres adultas y Hb <11 g/dL en mujeres embarazadas.
- Anemia normocítica normocrómica: $\downarrow$ Hb con un tamaño (VCM 80-100 fL) y color (CHCM) normales. La causa más común es la anemia por enfermedad crónica, siendo ésta la segunda causa más frecuente de anemia. El tratamiento se basa en la causa subyacente.
- Anemia macrocítica: $\downarrow$ Hb con un VCM >100 fL, principalmente causada por déficit de vitamina B12 y ácido fólico.

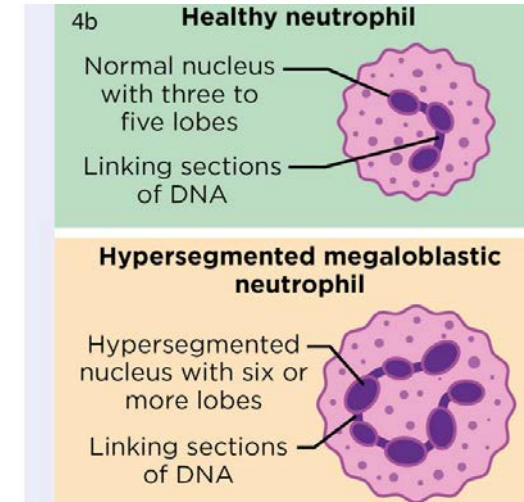
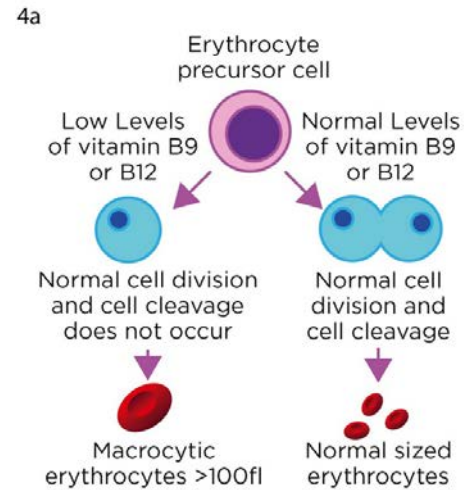
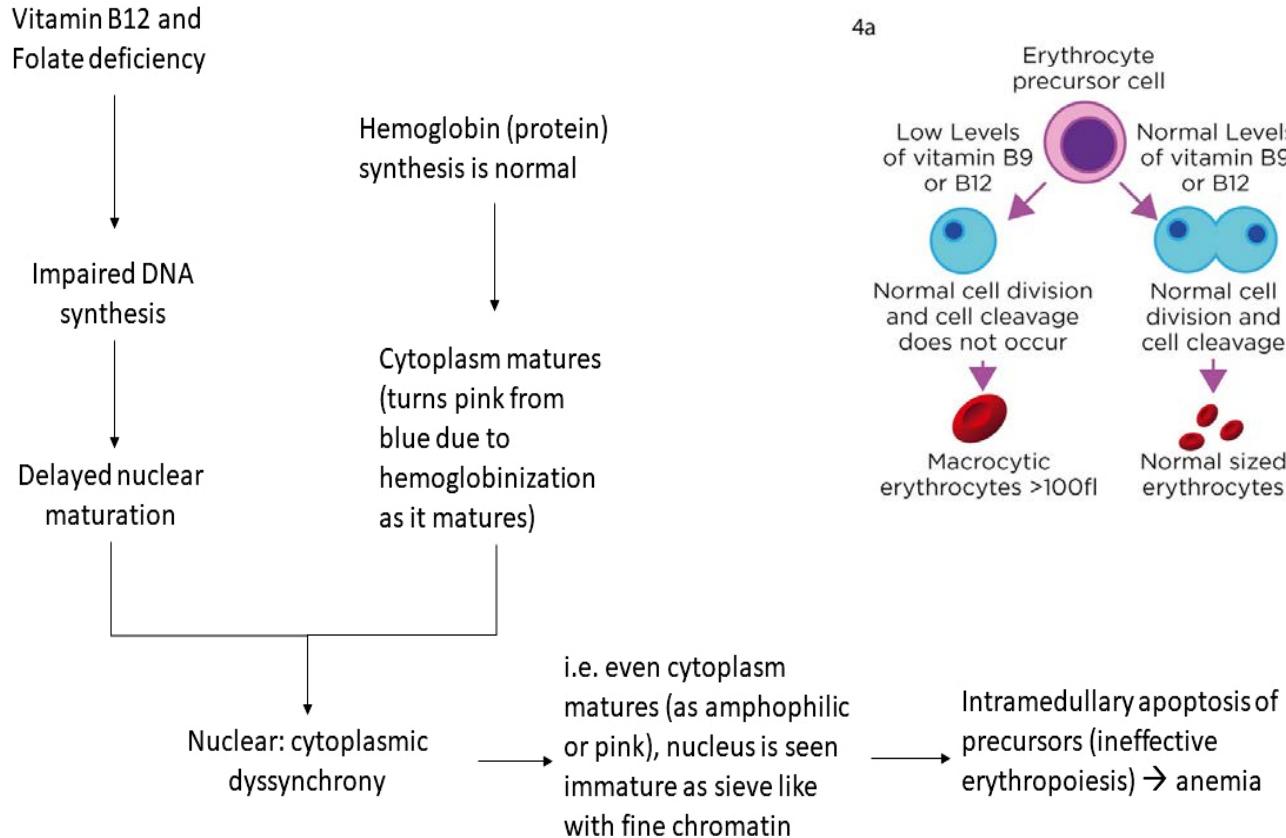
Fisiopatología anemia de la inflamación



- 1) ↑ citocinas proinflamatorias y desregulación del hierro
- 2) ↓ Niveles de EPO
- 3) ↓ SV de GR



Fisiopatología anemia megaloblástica



Anemia normocítica normocrómica

Recuento de reticulocitos

↑ ó >2%

Haptoglobina

↓

Hemólisis

TCD

+

AHAI

-

A.H. Microangiopática
A.H. hereditarias
HPN
CID

No ↑

Hemorragia
aguda

Trauma
Cirugía
Sangrado GI

N / ↓ ó <2%

Nutricional

- Estadio temprano de anemia ferropénica y déficit vitamina B12
- Anemia fisiológica del embarazo
- Anemia megaloblástica enmascarada

Inflamación

AEC (AR, LES, EII)
Inf. crónica (VIH, TBC)
Neoplasias

Disfunción orgánica

Hígado

EHC

Renal

ERC

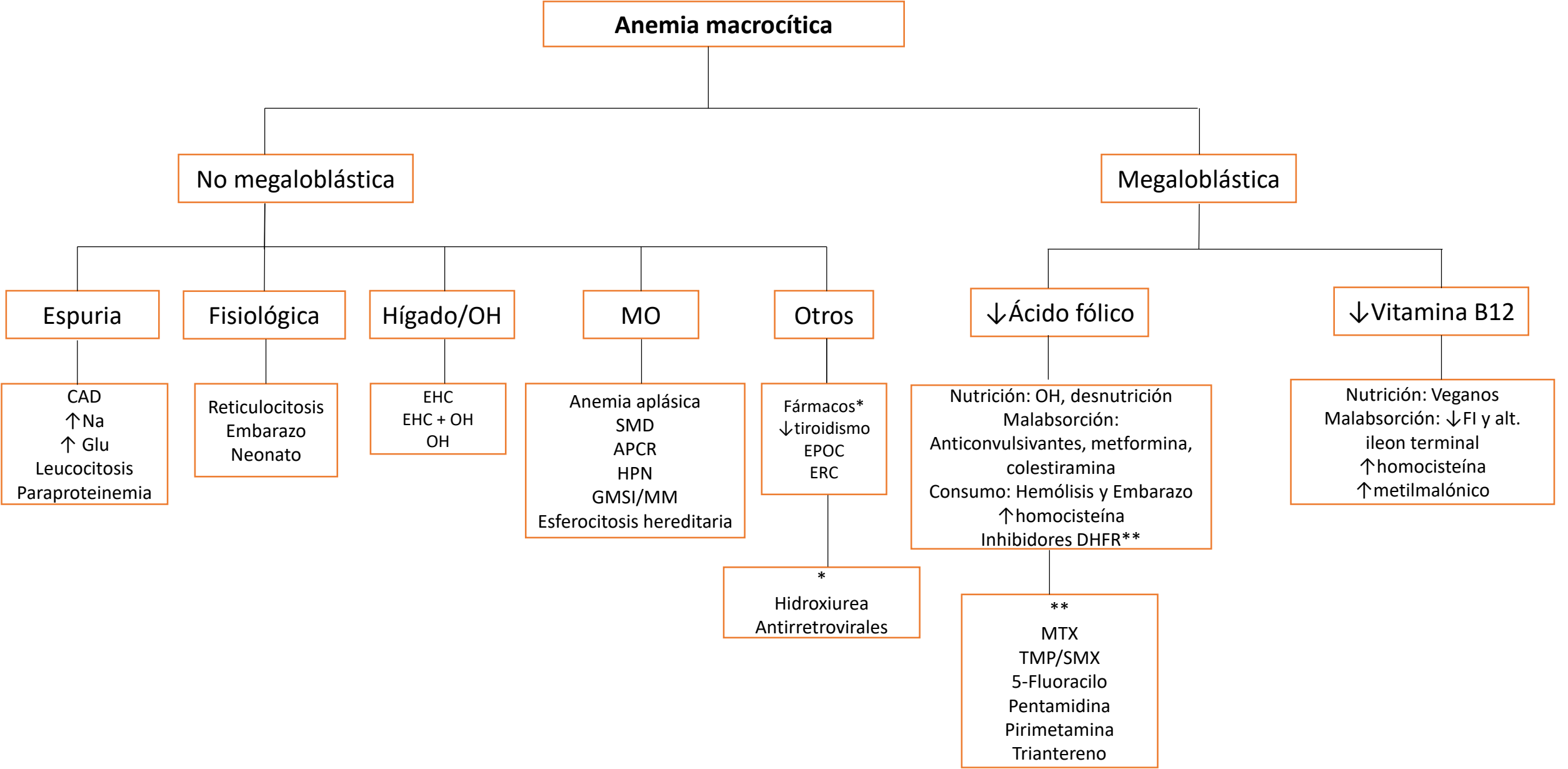
Endocrino

↓/↑ tiroidismo
↓testosteronismo
↓pituitarismo
↑paratiroidismo
Enfermedad de Addison
Mixedema

MO

Anemia aplásica
SMD
APCR
Fármacos mielotóxicos*
Infiltración medular (leucemias,
MF, MM, metástasis)

* Clozapina, QT,
anticonvulsivantes,
antitiroideos, metamizol.



Abreviaturas: ↑: aumentado; ↓: disminuido; CAD: Enfermedad por crioaglutinina; Na: sodio; Glu: glucemia; OH: alcoholismo; EHC: Enfermedad hepática crónica; MO: médula ósea; SMD: síndrome mielodisplásico; APCR: anemia aplásica de células rojas; HPN: hemoglobunuria paroxística nocturna; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; MTX: metotrexato; TMP/SMX: trimetoprima/sulfametoxazol; DHFR: dihidrofolato reductasa; FI: factor intrínseco.

Abordaje clínico

- Historia clínica y exploración física completa.

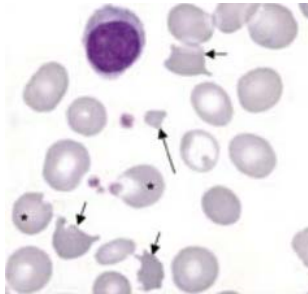
Pruebas de primer nivel	Pruebas de segundo nivel
Hemograma: Hb, VCM, HCM, reticulocitos. VSG. Coagulación. Perfil ferrocínético, vitamina B12 y ac. Fólico. Hormonas tiroideas. Bioquímica: función renal y hepática, LDH, PCR.	Estudio de H. pylori Autoinmunidad: FR, ANAs Frotis SP Serología infecciosa Proteinograma e Inmunoglobulinas EPO Ecografía abdominal y Rx tórax.

Frotis

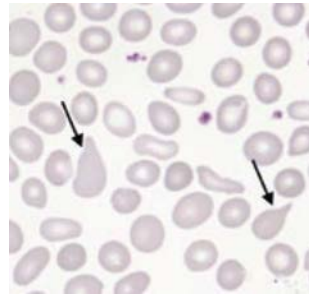
Especificar motivo de solicitud

Ej: Otras citopenias asociadas, anemia normomacroscítica sin causa justificada.

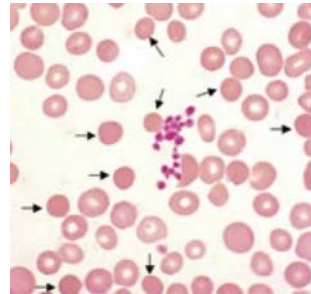
Frotis SP en anemias normo-macrocíticas



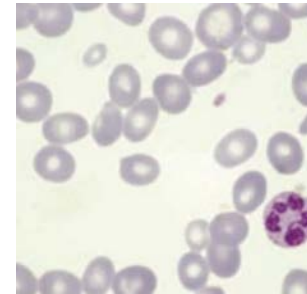
Esquistocitos



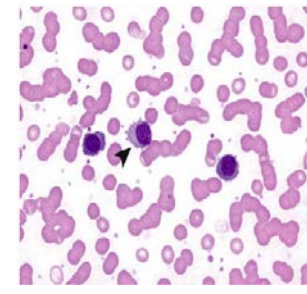
Dacriocitos



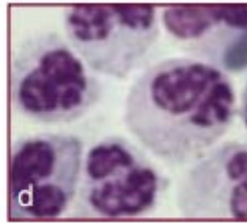
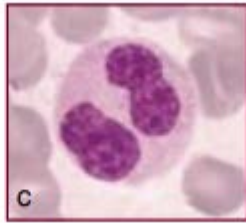
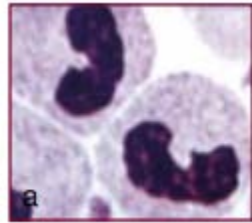
Esferocitos



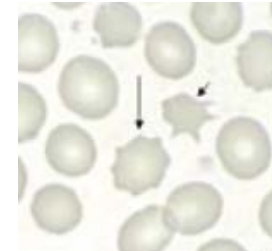
Macroovalocitos y neutrófilo hipersegmentado



Fenómeno de Rouleaux



Displasia de la granulopoyesis



Equinocitos y acantocitos

Anemia ferropénica vs anemia de la inflamación

Anemia ferropénica	Biomarcador	Anemia de la inflamación
↓	VCM	Normal
↓	HCM	Normal
↓	Hb reticulocitaria	Normal
↓	Hierro	Normal
↓	Ferritina	↑
↑	Transferrina	Normal o ↓
↓	IST	<u>Normal</u> o ↓

La ferritina es el parámetro más precoz en alterarse y el más tardío en normalizarse.

Hipervitaminosis B12

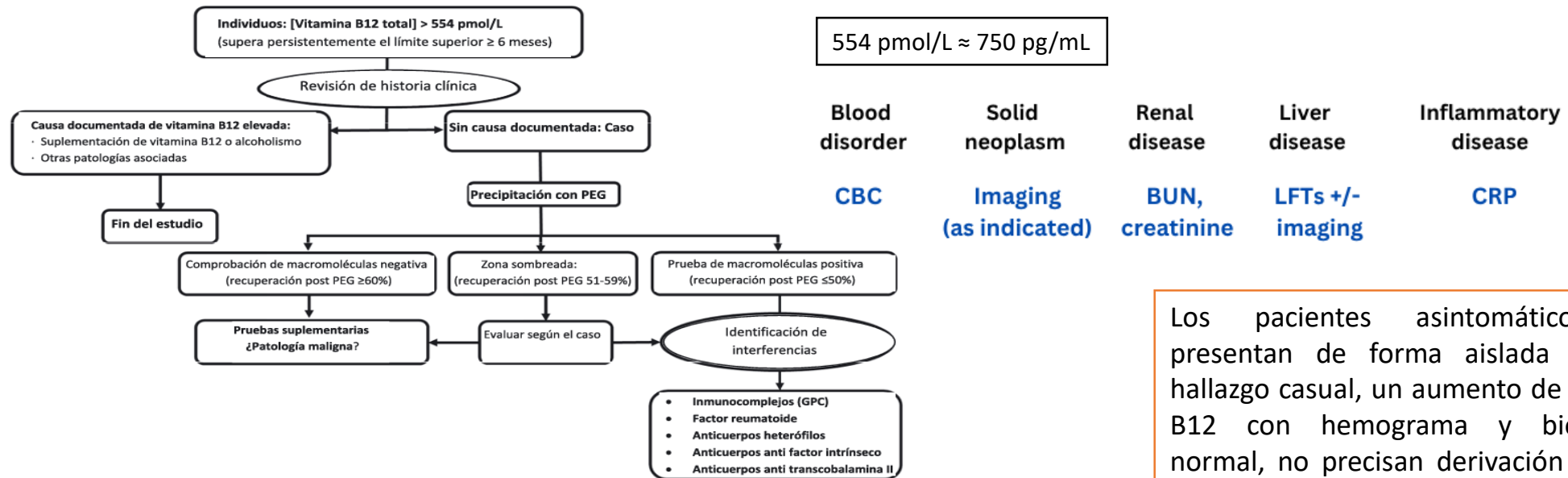


Figura 1: Algoritmo para la comprobación de interferencias debido a la presencia de macrocomplejos B12 en el laboratorio clínico.

Los pacientes asintomáticos que presentan de forma aislada y como hallazgo casual, un aumento de vitamina B12 con hemograma y bioquímica normal, no precisan derivación a CE de Hematología

Vitamina B12

¿El paciente toma o ha tomado en el último mes Vitamina B12 u otros suplementos vitamínicos?

 Si
 No
 El paciente lo desconoce

Tratamiento



- Déficit de ácido fólico: Ácido fólico 0.4mg a 10 mg/día.
- Déficit de vitamina B12: Cianocobalamina 1000mcg IM x 7d → 1000mcg/sema x 4-8 sem → según niveles admin cada 1-3 meses. Si anticoagulados/coagulopatía admin cianocobalamina VO. Si malabsorción: TTO indefinido.
- Anemia de la inflamación: buscar causa según clínica → derivar a especialidad correspondiente si precisa valoración complementaria o TTO específico.
- Anemia en ERC o hepatopatía: Si severa derivar a Digestivo o Nefrología para estudio.
- Sospecha AHAÍ: Derivar a Hematología para diagnóstico y estudio. Si Hb <8g/dL derivar a Urgencias.
- Sospecha de patología hematológica 1º: bicitopenia, pancitopenia o anemia hiporregenerativa de causa desconocida +/- frotis SP anormal → Derivar a Hematología.

No es necesario derivar a hematología si macrocitosis entre 100-110 fL sin anemia u otras citopenias, con hormonas tiroideas y niveles de vitamina B12 y ácido fólico normales.

Conclusión

- El estudio de las anemias normo-macrocíticas es fundamental para realizar un buen diagnóstico diferencial en la práctica diaria. Esto nos enseña que el diagnóstico de la anemia no termina con la obtención de un hemograma, sino que es el punto de partida para una investigación clínica rigurosa que permita tratar la causa subyacente y no solo el síntoma.



Referencias bibliográficas

- Yilmaz G, Shaikh H. Normochromic Normocytic Anemia. [Updated 2023 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565880/>
- Ganz T. Anemia of Inflammation. N Engl J Med. 2019;381(12):1148-1157. doi: 10.1056/NEJMra1804281
- Wall M, Street A. Investigating normocytic normochromic anaemia in adults. MedicineToday. 2006; 7(3): 43-47.
- Equitz E, et al. Etiologies and Outcomes of Normocytic Anemia in Children. The Journal of Pediatrics. 2024; 271: 114041
- Arranz MT, Chung AK, Galán MP, Torres A, Marcellini S, Marcos I. Criterios de Derivación a Consultas de Hematología desde Atención Primaria en el Área de Salud de Segovia. Marzo 2023. Disponible en Intranet CAUSE.
- Delgado JA, Pastor MI, Costa G, Márquez N, Bauça JM. Interferencia por macrocomplejos B12: hacia una detección eficaz e interpretación correcta de la hipo e hipervitaminemia. Adv Lab Med. 2024;5(4):394-401.

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN



HEMOGLOBINOPATÍA S.

Epidemiología, estudio, clínica y consejo genético.

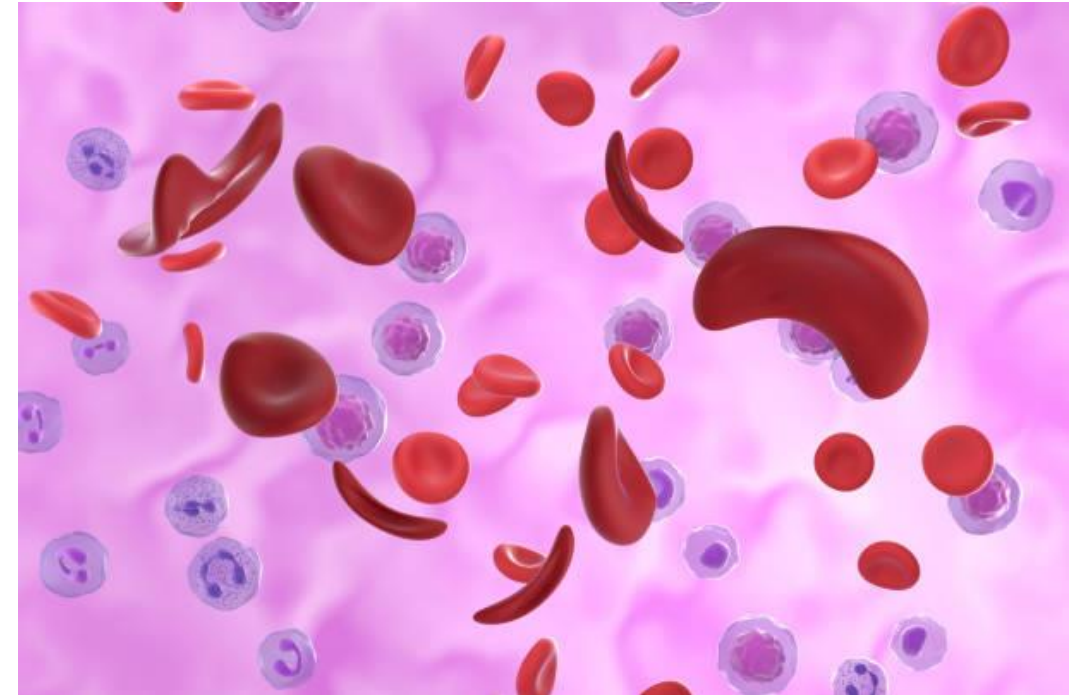
DRA. ANA TORRES TIENZA. FACULTATIVO ESPECIALISTA HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA. COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA

DEFINICIÓN

La **enfermedad de células falciformes (ECF)** o **drepanocitosis** es una enfermedad que afecta a la estructura de la molécula de hemoglobina, alterando la forma de los eritrocitos de tal manera, que se ve modificada su capacidad de deformabilidad, su densidad intracelular y su adhesividad al endotelio vascular, a otras células circulantes y a las proteínas de la matriz extracelular.

Variante estructural de la hemoglobina (Hb) adulta normal, causada por el cambio de un nucleótido en el codón 6 (GAG>GTG) del gen de la beta globina (HBB) lo que da lugar a la **sustitución del ácido glutámico por valina** (Glu-Val) **en la posición 6 de la cadena (β)**.

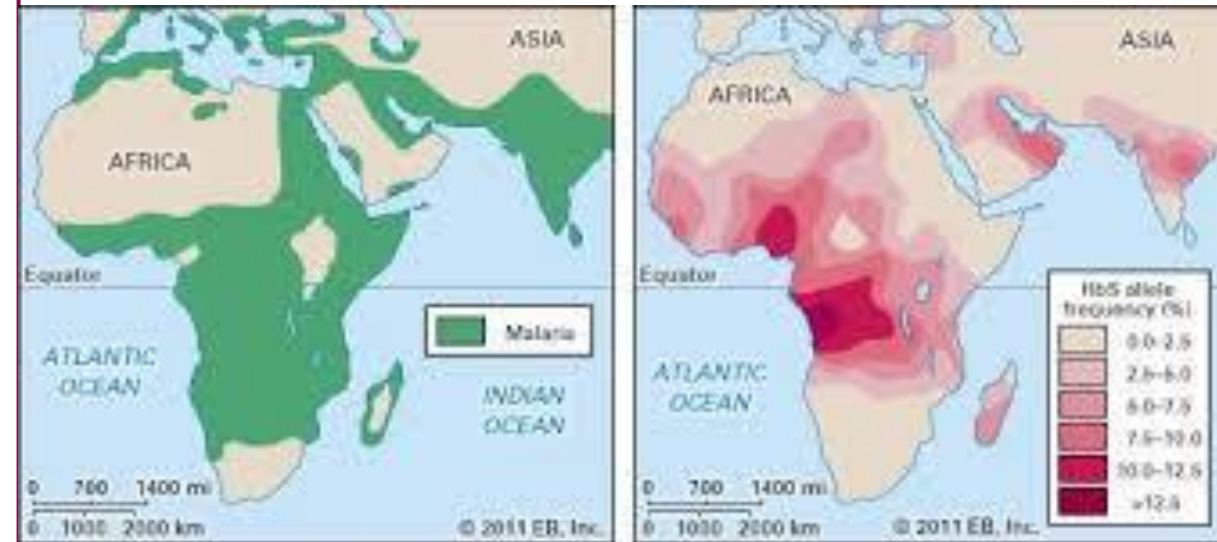
Se transmite de forma **autosómica recesiva**.



EPIDEMIOLOGÍA

La hemoglobinopatía S es **la más frecuente en el mundo**, afecta al **8 % de la población negra americana** y al **25 % de la africana** en su forma **heterocigota**, y, con menor frecuencia, puede observarse en los países del Mediterráneo (no necesariamente en personas de raza negra), donde la incidencia se está incrementando como consecuencia de los **fenómenos migratorios**.

La distribución geográfica mundial mantiene un paralelismo con las zonas de mayor presencia de paludismo, pues parece que los portadores heterocigotos tienen una cierta protección frente a la malaria, lo que les conferiría una ventaja evolutiva



ESTUDIO

Tabla II. Cuadros de enfermedad falciforme

Tipo	% Hb S	Gravedad clínica
Hemoglobinopatía S heterocigota (rasgo falciforme)	30-50	0/+
Hemoglobinopatía S homocigota (anemia de células falciformes)	85	+++ /++++
Hb S/ β -talasemia	80	+++
Hb S/Hb C	50	+ /++
Hb S/Hb D	30	++ /+++
Hb S/Hb F	70	+ /++



ESTUDIO

INDICACIONES:

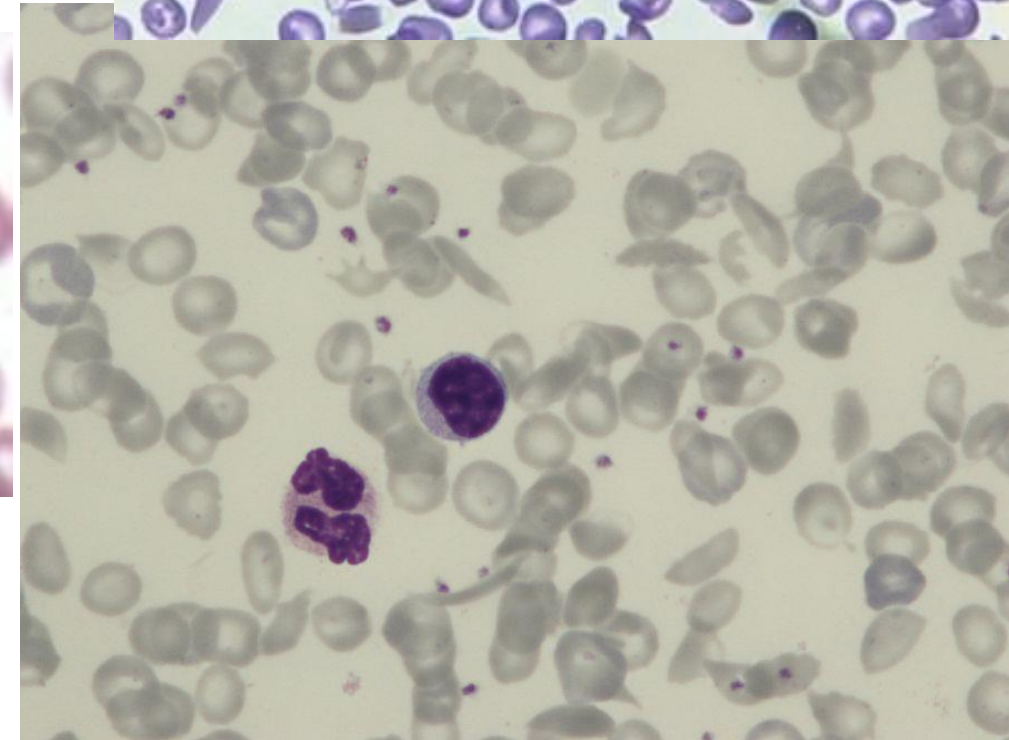
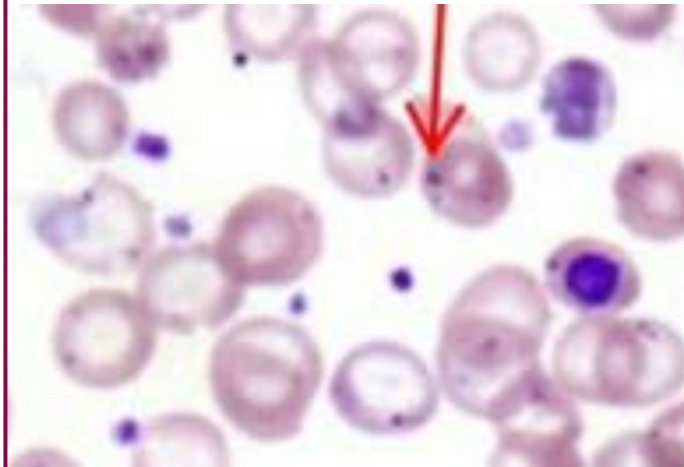
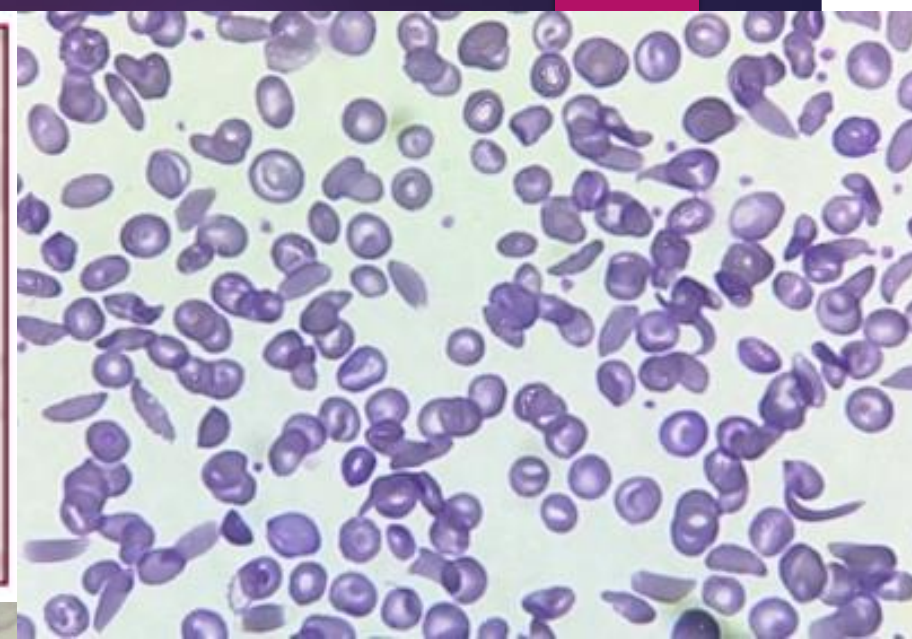
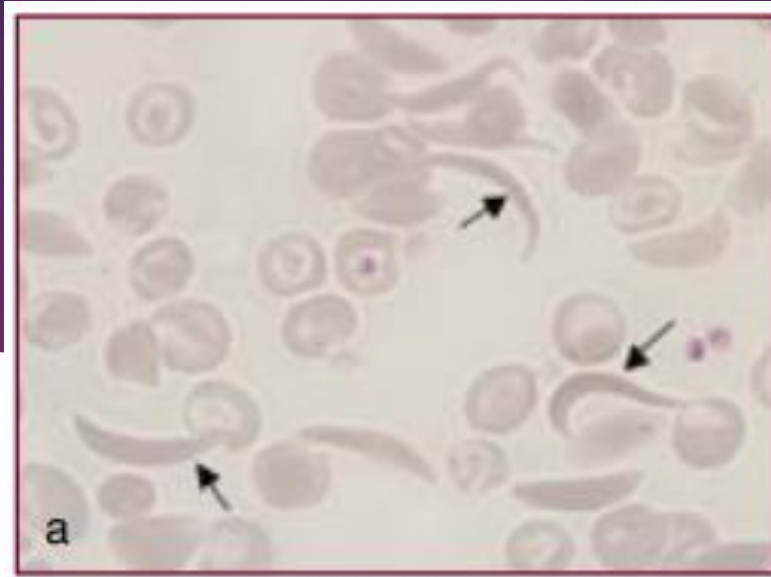
- Confirmar un diagnóstico clínico provisional por la presencia de manifestaciones y **complicaciones clínicas sugestivas** o características.
- Explicar una anomalía hematológica, fundamentalmente **una anemia hemolítica**.
- Identificar neonatos en la fase presintomática (cribado neonatal).
- Identificar a los fetos en riesgo y ofrecer a los padres una elección informada (diagnóstico prenatal).
- Permitir el asesoramiento genético de los futuros padres.



ESTUDIO

► Hemograma y Morfología:

- Anemia normocítica, normocrómica y regenerativa
- Casi patognomónica la presencia de **hematíes** con forma de **hoz**.
- Dianocitos o codocitos y hematíes hiperdensos por la deshidratación.
- Policromatofilia por el aumento de reticulocitos.
- Cuerpos de Howell-Jolly + eritroblastos → asplenia



ESTUDIO

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Métodos de proteínas	• Amplia experiencia clínica • Fácil accesibilidad	• No es posible hacer un diagnóstico definitivo de α o β talasemia asociada
Electroforesis convencional	• Bajo coste • Separación de las principales Hbs (HbA, HbF, HbS/D, HbC/E/O-Arab) y varias variantes de Hb menos comunes • El pH ácido (agar citrato) resuelve HbS y HbC	• Mala separación de Hbs distintas de Hbs A, F, S, C • No se puede distinguir la HbE de la HbO o la HbD de la HbG • Laboriosa
Isoelectroenfoque (IEF)	• Excelente resolución de variantes comunes de Hb y Hb Barts • Distingue HbE de HbO y HbS de HbD y HbG • La HbA y la HbF se diferencian claramente • Requiere solo una pequeña muestra	• No cuantifica con precisión las variantes de Hb • Mayor coste por prueba que la electroforesis • La metahemoglobina y la Hb glicosilada aparecen como bandas separadas con la conservación de la muestra • Las bandas en gel son menos nítidas con el IEF automático en comparación con el IEF manual
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	• Totalmente automatizada • Alta precisión • Tiempos de ejecución cortos • Muy pequeño volumen de la muestra • Identifica y cuantifica muchas variantes de Hb diferentes • Identifica y cuantifica Hbs normales (HbA, HbA2, HbF, Hb Bart) • Orienta estudio posterior	• Coste (equipo y reactivos) • La interpretación de los resultados requiere habilidad técnica, experiencia • Interferencia de resultados por prematuridad y transfusión reciente • Disminución de la resolución con la conservación de la muestra debido a la degradación de la Hb • No se puede distinguir HbE, Hb Korle Bu, Hb Lepore de HbA2 debido a tiempos de retención superpuestos

Electroforesis capilar	• Completamente automatizado • Alto rendimiento • Identifica variantes comunes de Hb • Separa HbA2 de HbE (a diferencia de HPLC) • Cuantificación precisa de Hbs • La información del patrón de zona de las variantes guía las pruebas adicionales • Complementario a HPLC	• Coste (equipo y reactivos) • Requiere habilidad técnica, experiencia • Mala separación de HbS de HbD • Las zonas de electroforesis se desplazan en ausencia de HbA • Disminución de la resolución con la conservación de la muestra • Se requiere una muestra mínima (1 ml), pero si la muestra es <1 ml, se requiere la dilución de otras muestras, agregando mano de obra
------------------------	--	---

variación en la secuencia de aminoácidos de la Hb o de la cadena β

ESTUDIO

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Métodos moleculares	• Determina el genotipo • Diagnóstico de posible talasemia asociada	• El coste es más alto que la mayoría de las técnicas basadas en proteínas
PCR-RFLP/PCR-ARMS	• Bajo coste • Sencillez técnica	• Las pruebas se limitan a mutaciones seleccionadas/predefinidas
Secuenciación de ADN tradicional (Sanger)	• Identifica mutaciones puntuales y pequeñas inserciones y deleciones que resultan en una hemoglobinopatía (talasemia, variantes de Hb)	• No se pueden identificar grandes eliminaciones o duplicaciones • Solo se puede obtener una secuencia de ADN (hasta 1 kb) a la vez por lo que se necesitan 3 ensayos para la secuenciación β
Secuenciación por NGS	• Identificación simultánea del espectro completo de deleciones, duplicaciones, mutaciones puntuales en genes de globina α y β (ensayo paralelo único) • Requiere una muestra muy pequeña (menos que la de la secuenciación de Sanger) • Rápido • Alta precisión y fiabilidad	• Coste • Requiere habilidad técnica y experiencia
PCR-gap	• Identificación de deleciones comunes de α talasemia • Identificación de β talasemia y deleciones de PHHF comunes • Identificación de duplicaciones del gen de la α globina • Se puede estudiar varias deleciones en un solo ensayo	• El estudio se limita a deleciones concretas/predefinidas (no se pueden detectar deleciones no desconocidas o no predefinidas)

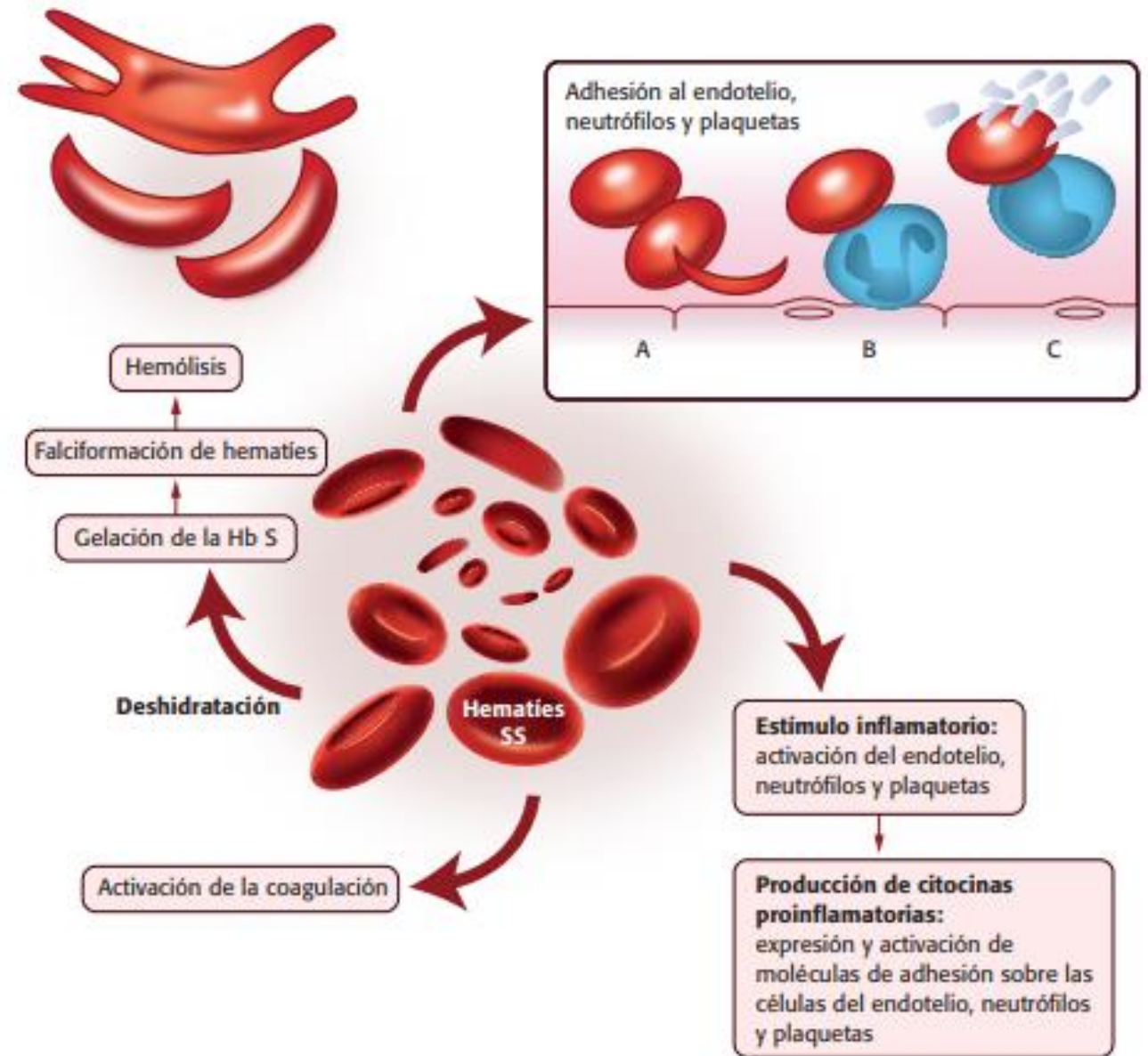
MLPA	• Detecta grandes deleciones y duplicaciones (genes α o β)	• Requiere secuenciación de ADN adicional para definir puntos de corte de deleción (para caracterizar la deleción) • Coste • Requiere habilidad técnica y experiencia
Array de GCH	• Identifica mutaciones puntuales y las pequeñas deleciones, así como variaciones en el número de copias, inversiones, inserciones, deleciones y otras reordenaciones complejas	• Alto coste • Necesidad de personal capacitado • Mayor tiempo de respuesta

Detectan la mutación en la secuencia del ADN del gen β de globina

FISIOPATOLOGÍA

Los hematíes falciformes se deshidratan fácilmente, incrementando la tendencia a polimerizar de la Hb S cuando está desoxigenada.

El daño oxidativo sobre las proteínas de la membrana altera su elasticidad y aumenta su **adhesión** a las células endoteliales, neutrófilos, monocitos y plaquetas, formando **agregados** que activan en cascada las vías inflamatorias, lo que determina **crisis oclusivas, hemólisis y activación de la coagulación**.



CLÍNICA

A PARTIR DE LOS 6 MESES DE VIDA

En general, el sujeto homocigoto para Hb S permanece asintomático hasta la **segunda mitad del primer año de vida (a partir de los 6 meses de vida)**, dado que en el periodo fetal y posnatal inmediato el **porcentaje de Hb F es suficiente** como para atenuar la falciformación.



CLÍNICA

Manifestaciones clínicas agudas

Dolor	Episodios de dolor vasooclusivo agudo, síndrome torácico agudo.
Infecciones	Sepsis, neumonía, meningitis
Anemia	Crisis aplásicas, crisis de secuestro esplénico, crisis hiperhemolíticas
Hemostasia	Tromboembolismo venoso
Sistema nervioso central	Ictus isquémicos y hemorrágicos, isquemia aguda transitoria
Pulmón	Síndrome torácico agudo, asma, embolias grasas, tromboembolismo pulmonar
Riñón	Infartos renales, hematuria, toxicidad con la medicación, fallo renal y síndrome nefrótico agudo

CLÍNICA

Manifestaciones clínicas agudas

Huesos	Dactilitis, necrosis avascular
Cardiacas	Infarto de miocardio, arritmias, disfunción autonómica
Hepatobiliares	colecistitis, colestasis intrahepática
Bazo	Crisis de secuestración esplénica, infartos esplénicos
Oculares	Oclusión de la arteria retiniana, desprendimientos de retina.
Obstétricas	Complicaciones fetales y maternas durante el embarazo.
Genitourinarias	Priapismo

CLÍNICA

Manifestaciones clínicas crónicas

Dolor	Dolor de infartos tisulares, osteonecrosis y úlceras
Infecciones	Úlceras en las piernas, osteomielitis
Anemia	Anemia hemolítica crónica.
Sistema nervioso central	Infartos cerebrales silentes, deterioro cognitivo
Pulmón	Hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Riñón	Hipertensión, fallo renal crónico, tubulopatías, diabetes insípida neurogénica, carcinoma medular renal

CLÍNICA

Manifestaciones clínicas crónicas

Huesos	Osteoporosis, osteomielitis
Cardiacas	Disfunción diastólica, fallo cardiaco, sobrecarga férrica en transfundidos
Hepatobiliares	Litiasis biliar
Bazo	Atrofia esplénica, hipofunción y riesgo infeccioso
Oculares	Retinopatía proliferativa (más frecuente en doble heterocigotos S/C)
Endocrinas	Retardos de la pubertad y dificultades en el crecimiento
Genitourinarias	Disfunción eréctil

PREVENCIÓN INFECCIÓN Y VACUNACIÓN

Alta susceptibilidad para infecciones bacterianas y víricas, fundamentalmente debido a la **asplenia funcional** que se desarrolla temprana desde la infancia, pero también presentan **alteraciones del complemento, opsonización** y de la **inmunidad celular**

Las dos principales medidas para prevenir la infección:



- Inmunización para todos los pacientes
- Profilaxis con penicilina en los niños, en especial los menores de 5 años.



PREVENCIÓN INFECCIÓN Y VACUNACIÓN

Educación sanitaria



Fundamental para reconocer y actuar frente a la infección.



Recordad:



la fiebre es un síntoma frecuente en varias complicaciones.

Los pacientes con ECF tipo SS o con S/ β^0 -talasemia son los que tienen un mayor riesgo de bacteriemia.



PREVENCIÓN INFECCIÓN Y VACUNACIÓN

Vacunación



punto clave en la **prevención** de infecciones en estos pacientes.

Los niños con ECF



- plan de **vacunación sistemático**
- vacunación frente a:

- **Streptococcus pneumoniae**
- **Virus Influenza**
- **Neisseria meningitidis**
- **Haemophilus Influenzae tipo B**

PREVENCIÓN INFECCIÓN Y VACUNACIÓN

Calendario de Vacunaciones e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría
Grupos de riesgo

2026
www.vacunasaeop.org

VACUNA O ANTICUERPO MONOCLONAL	Niños (edad en meses)								Niños y adolescentes (edad en años)							
	0	2	3	4	6	11	12	15	2	4	5	6	9	12	14	15-18
Hepatitis B ¹	HB	HB		HB		HB										
Haemophilus influenzae tipo b ²		Hib		Hib		Hib										
Neumococo ³		VNC		VNC	(VNC)	VNC										
Meningococo B ⁴		MenB		MenB			MenB							MenB	MenB	
Meningococos ACWY ⁵		Men ACWY		Men ACWY		Men ACWY	Men ACWY								Men ACWY	
Gripe ⁶																
SARS-CoV-2 ⁷																
Hepatitis A ⁸							HA									
Virus del papiloma humano ⁹														VPH	VPH	VPH
Virus respiratorio sincitial ¹⁰																

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ Vacunas sistemáticas
■ Grupos de riesgo



- Si se dispone de **VNC20**, se debe administrar con **preferencia** sobre la vacuna polisacárida 23-valente (VNP23) en vacunados anteriormente con VNC13 o VNC15.
- En caso de pauta **completa con VNC20** (primovacunación y refuerzo), o **alguna dosis de VNC20 para completar una pauta iniciada con VNC13 o VNC15**, no hará falta administrar VNP23 ni más dosis de VNC20

CONSEJO GENÉTICO

El asesoramiento genético consiste en un proceso comunicativo para **informar, educar y dar soporte** a individuos y familias que tienen una enfermedad genética o el riesgo de tenerla.

Fundamental

- Establecer un diagnóstico: AF, árbol genealógico
- Comunicación: proceso bidireccional → tiempo, privacidad y habilidad para escuchar
- Aspectos éticos: principios, dilemas y normativas.

CONSEJO GENÉTICO

Conocer la procedencia y antecedentes

Explicar las **diferencias entre ser portador** (HbS/HbA) y **enfermo** (HbS/HbS)

Describir las **manifestaciones clínicas** de la enfermedad y la incapacidad de predecir la evolución

En el caso de un **asesoramiento preconcepcional**, conocer si ambos progenitores son portadores o enfermos antes de concebir la gestación.

Explicar la **base genética** de la enfermedad: probabilidad de tener hijos afectados, portadores o sanos en función de la carga genética de sus progenitores

Indicar los **planes de planificación familiar** y **opciones reproductivas**

CONSEJO GENÉTICO

Asesoramiento prenatal

Asesoramiento posnatal→ Orientar a la familia una vez conocida la presencia de un hijo o algún otro miembro afecto. Disminuir ansiedad.

Hacer saber que existen **grupos de ayuda** como ASAFE (asociación de pacientes con enfermedad de células falciformes) (www.asafefalciforme.org) o ALHETA (asociación española de lucha contra las hemoglobinopatías y talasemias: www.alheta.com).

Dar por escrito hojas informativas

Ser **accesibles**: volver siempre que tengan dudas o necesiten más información

CASO CLÍNICO



3 años.
Natural de Guinea Bissau.

Motivo
Consulta

- Dolor abdominal de 3 horas de evolución.
- Diagnosticado hace 48 horas en este Servicio de ITU. Afebril.

Exploración
física

Anodina. Abdomen no impresiona de
patología aguda.



CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma:

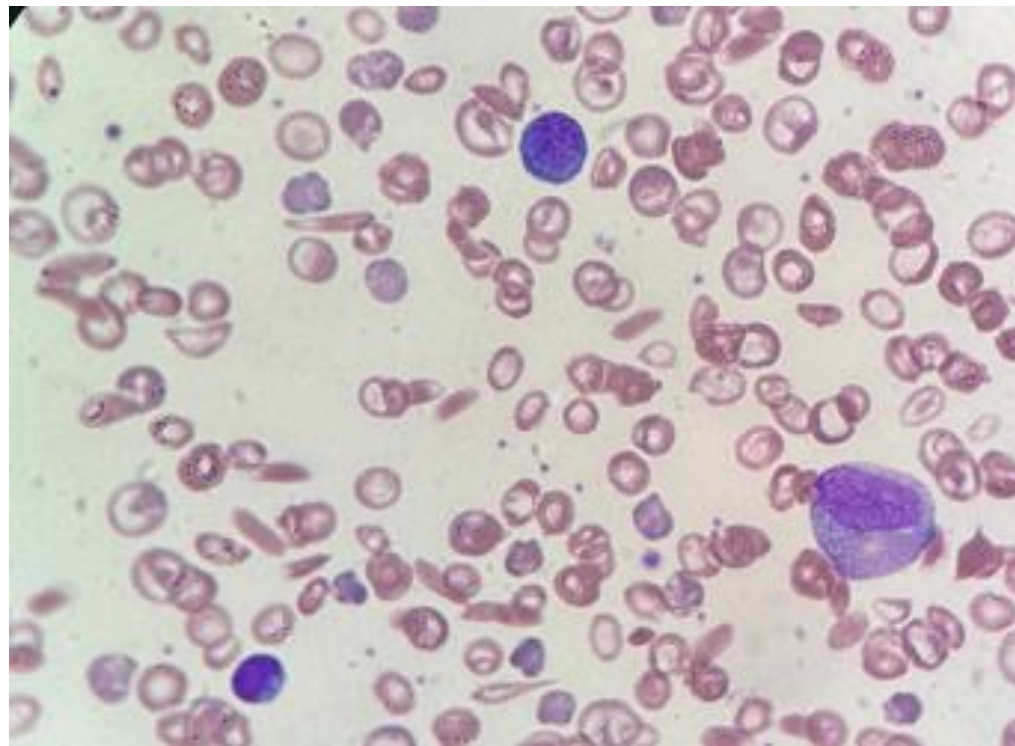
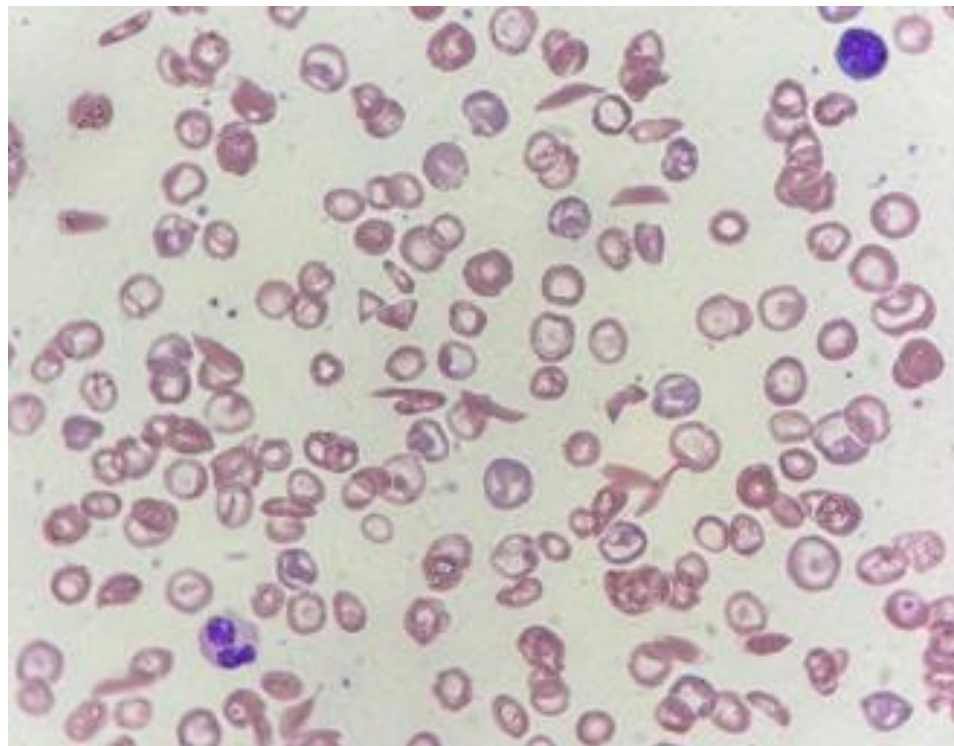
FM Eritroblastos %	* 21	%
Serie plaquetar		
Plaquetas	288	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Volumen plaquetar medio	8,9	fL
PCT	0,26	%
Reticulocitos	** 506,40	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Reticulocitos %	** 22,81	%
Contenido de hemoglobina de los reticulocitos	31,30	pg

Serie blanca			
Leucocitos	* 25,41	$\times 10^3/\mu\text{L}$	(5-14)
Serie roja			
Hematíes	* 2,22	$\times 10^6/\mu\text{L}$	(3,9-5,3)
Hemoglobina	* 6,5	g/dL	(11,5-13,5)
Hematocrito	* 19,2	%	(35-42)
VCM	86,5	fL	(75-87)
HCM	29,3	pg	(24-30)
CHCM	33,9	g/dL	(31-36)
IDH	* 32,1	%	(11,9-16)
Fórmula óptica			
FM Segmentados %	44	%	(40 - 73)
FM Linfocitos %	40	%	(20 - 49)
FM Monocitos %	3	%	(3 - 11)
FM Eosinófilos %	4	%	(0 - 6)
FM Basófilos %	0	%	(0 - 2)
FM Cayados %	* 1	%	<1
FM Metamielocitos %	* 1	%	<1
FM Mielocitos %	* 1	%	<1

CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Morfología



CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio molecular

Estudio ADN

El análisis mediante NGS de la secuencia completa de los siguientes genes: HBA1, HBA2, HBB junto con el análisis de CNV del grupo de genes de alfa-globina: POLR3K, HS-40, HBZ, HBZP1, HBAP1, HBA2, HBA1, HBQ1, LUC7L, AXIN1 y del grupo de genes de beta-globina: LCRB, HBG2, HBG1, HBD, HBB, 3'HS1 ha identificado la mutación GAG>GTG en el codon 6 del 1º exón del gen beta (HBB) en estado homocigoto que determina el cambio de aminoácido ácido glutámico por valina en la posición 6 de la hélix A de la cadena beta codificada por los alelos mutados. No se detectaron alteraciones en los otros genes analizados.

Comentario de Estudio

HEMOGLOBINOPATIA S EN ESTADO HOMOCIGOTO
[BETA6(A3) Glu>Val; HBB:c.20A>T].
SE DESCARTA ALFA TALASEMIA Y TRIPLICACIÓN DE GENES ALFA

**ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES:
HOMOGIGOTO**

CASO CLÍNICO

Tratamiento

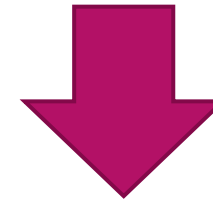
- Hydrea
- Fenoximetilpenicilina potásica

Última revisión en Diciembre/2025



Hb de 10.1 g/dl. Resto anodino

Seguimiento Pediatría del Hospital
Clínico de Valladolid:



**Déficit de Glucosa 6 fosfato
dehidrogenasa**

CONCLUSIONES

- La **hemoglobinopatía S** constituye un **importante problema de salud pública** en determinadas áreas geográficas y grupos poblacionales, debido a su **elevada prevalencia y a la morbimortalidad asociada**. Su distribución está estrechamente relacionada con **factores genéticos y migratorios**, lo que hace **imprescindible mantener una alta sospecha** clínica en contextos asistenciales cada vez más diversos.
- El **diagnóstico precoz**, basado en un estudio hematológico adecuado y en técnicas específicas de identificación de hemoglobinas, resulta **fundamental** para iniciar un seguimiento clínico correcto y **prevenir complicaciones**.
- El **consejo genético** desempeña un **papel clave** tanto en la **prevención** como en la **toma de decisiones informadas** por parte de los pacientes y sus familias. La educación sanitaria, el cribado en poblaciones de riesgo y la planificación reproductiva informada son herramientas esenciales para reducir el impacto de la hemoglobinopatía S a nivel individual, familiar y comunitario,

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. *Guía de enfermedad de células falciformes*. Madrid: Medea, Medical Education Agency S.L.; 2021. ISBN: 978-84-09-34321-8.
2. *Pregrado de Hematología*. 4.ª ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2017. ISBN: 978-84-7989-874-8.
3. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;24(14):263-92. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
4. Kutlar F. Diagnostic approach to hemoglobinopathies. *Hemoglobin*. 2007;31:243-50. DOI: 10.1080/03630260701297071.
5. Ghosh K, Ghosh K, Agrawal R, Nadkarni AH. Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:13-21. DOI: 10.1080/17474086.2019.1656525.
6. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology, Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2002;109 (3):526-35. DOI: 10.1542/peds.109.3.526.
7. Kladny B, Gettig EA, Krishnamurti L. Systematic follow-up and case management of the abnormal newborn screen can improve acceptance of genetic counseling for sickle cell and other hemoglobinopathy trait. *Genet Med*. 2005;7(2):139-42. DOI: 10.1097/01.gim.0000153662.88425.68.

**MUCHAS GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

