

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

**VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna**

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

Encuentro con el experto 10.

¿Qué ha cambiado en el diagnóstico de las anemias?

Dr. Angel F. Remacha Sevilla.

Servicio de Hematología
Complejo Hospitalario de Toledo.

Temario

Estudio de anemia.

Anemia ferropénica vs Anemia de tipo crónico.

Anemias con sobrecarga férrica.

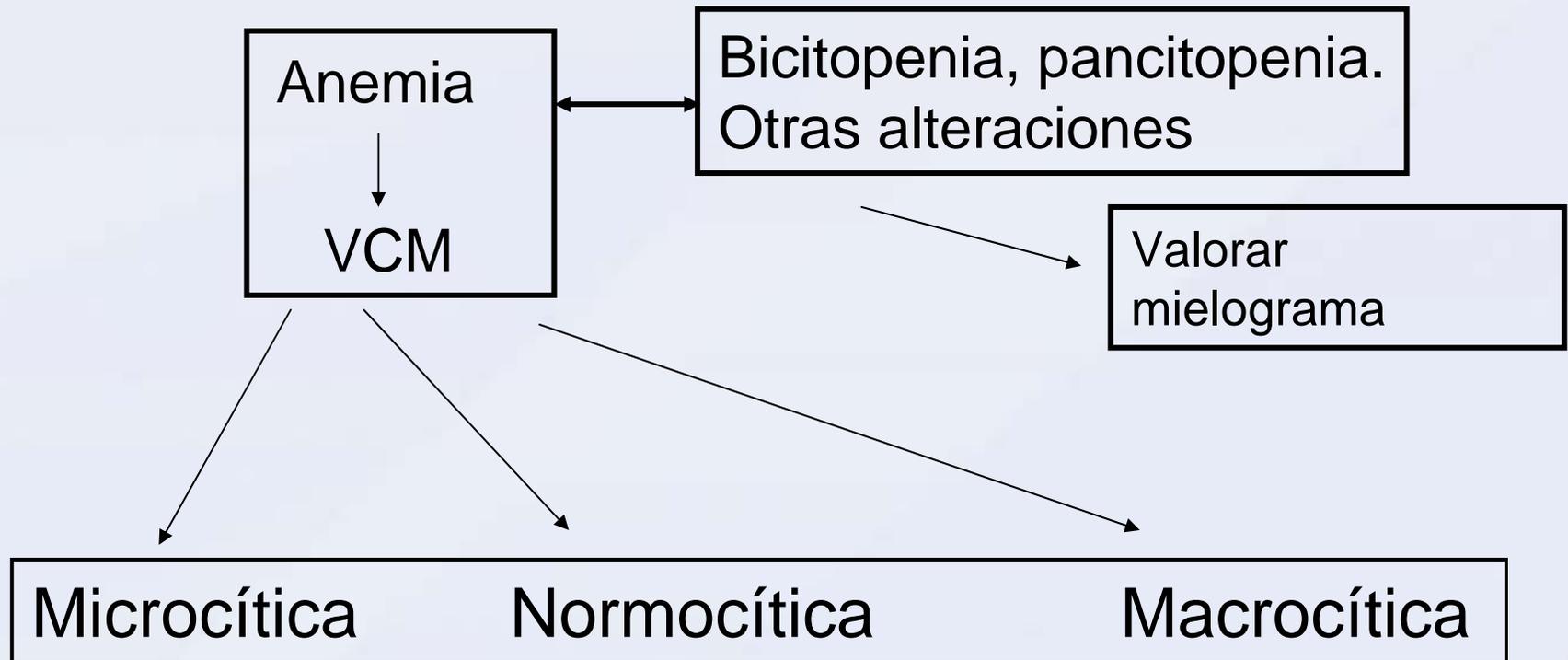
Vitamina B12 y Folato: papel de los metabolitos.

Anemia subaguda.

Anemia de los ancianos.

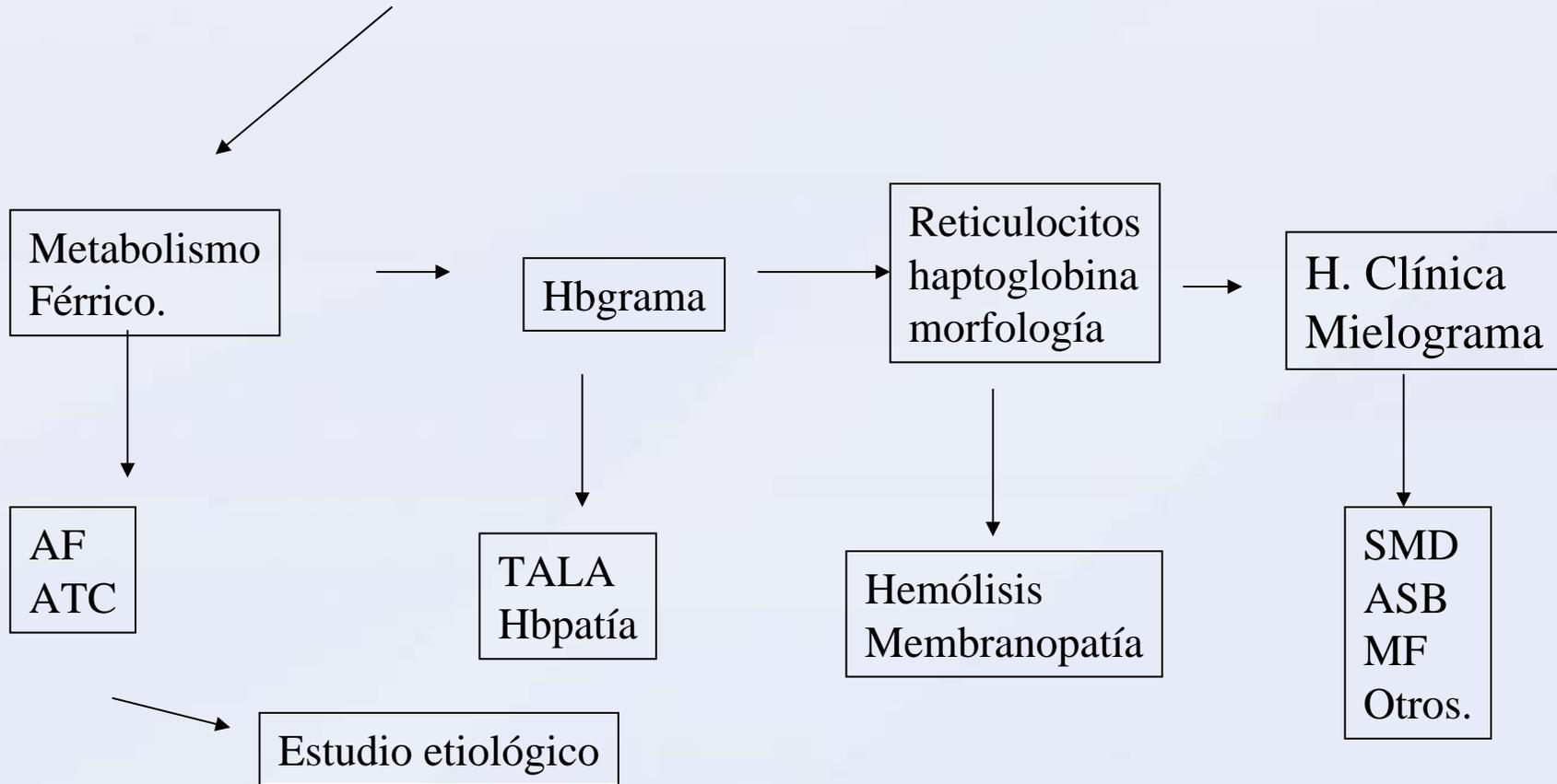
Clasificación morfológica de las anemias.

Hemograma



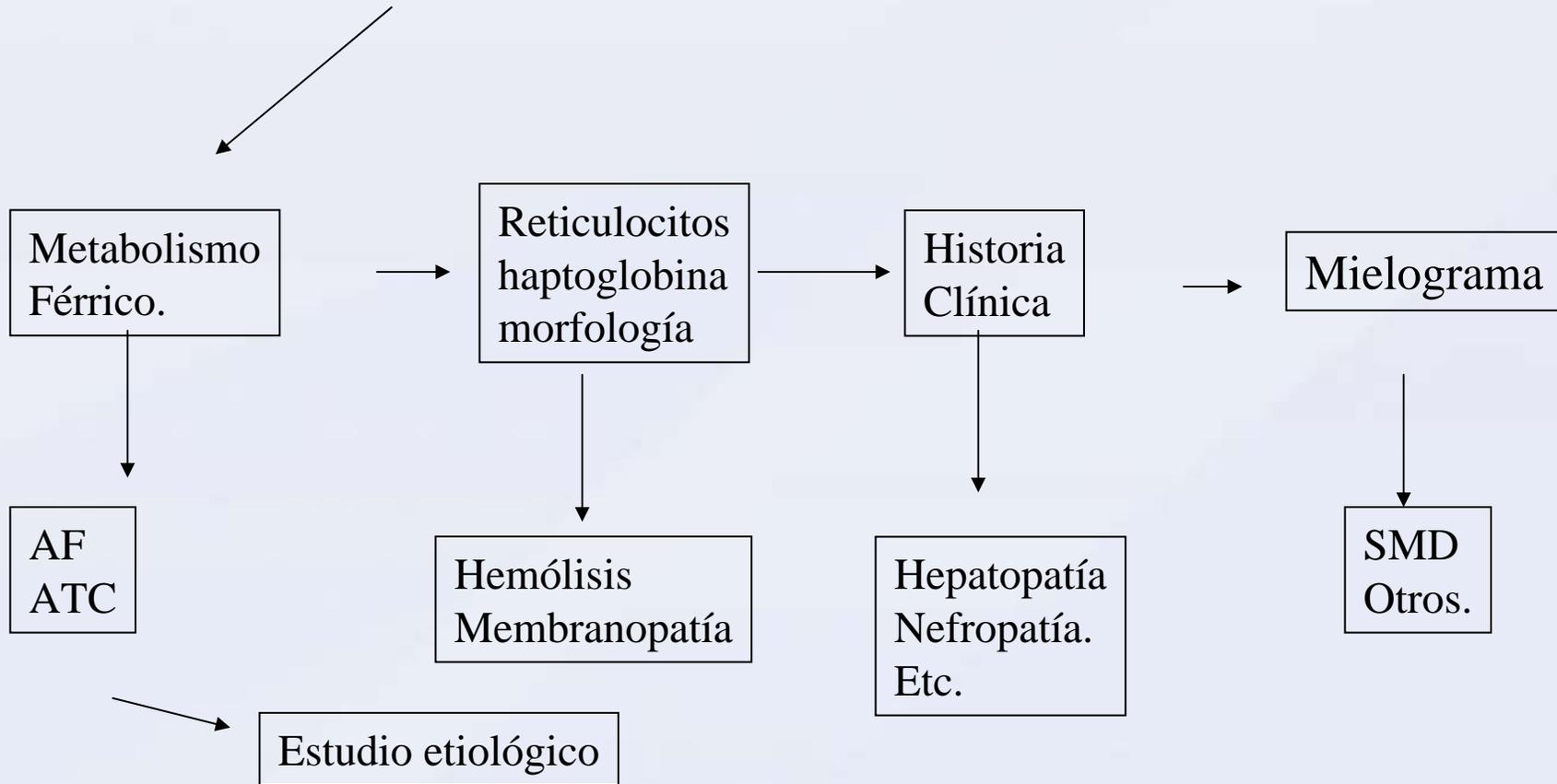
Esquema diagnóstico de las anemias.

ANEMIA MICROCITICA



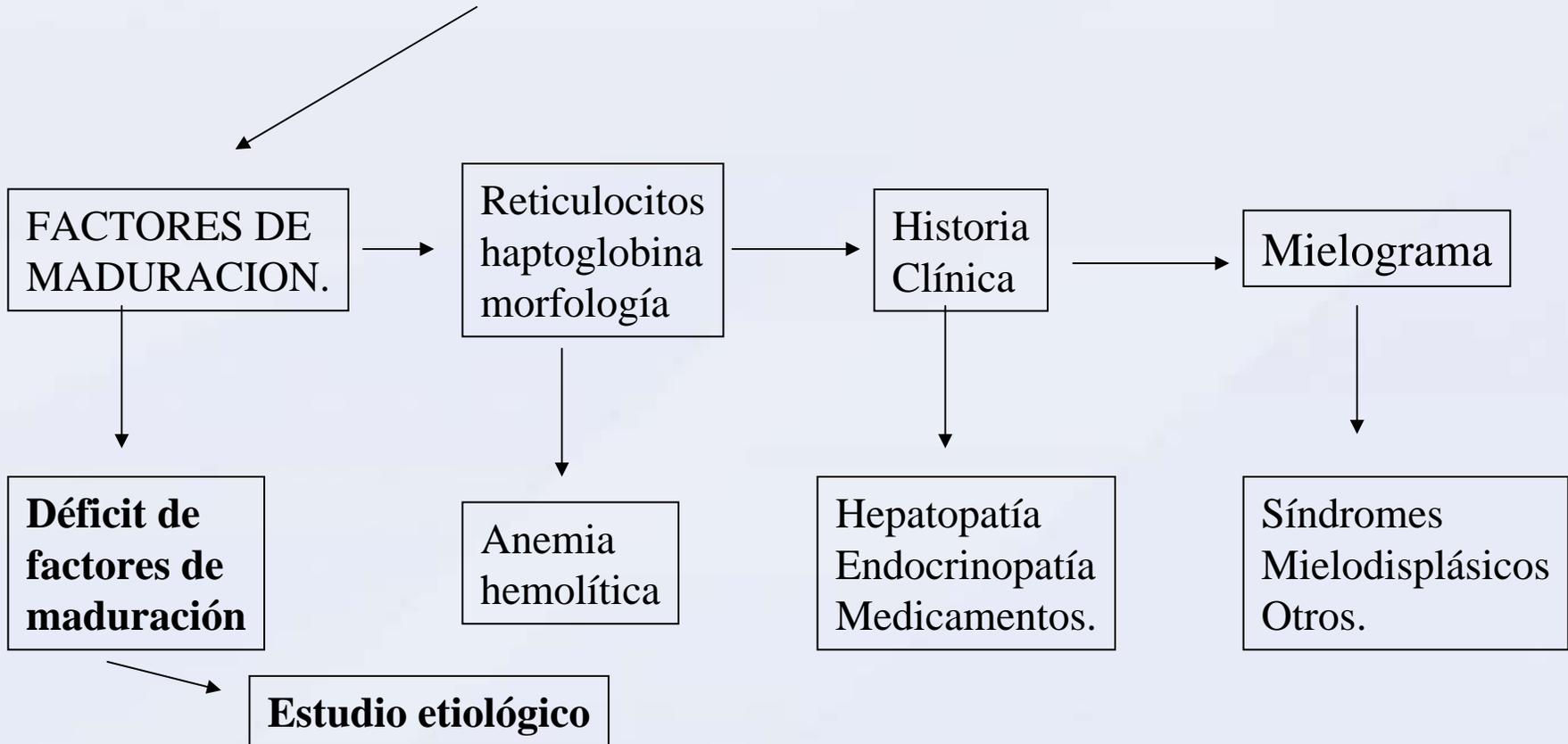
Esquema diagnóstico de las anemias.

ANEMIA NORMOCITICA

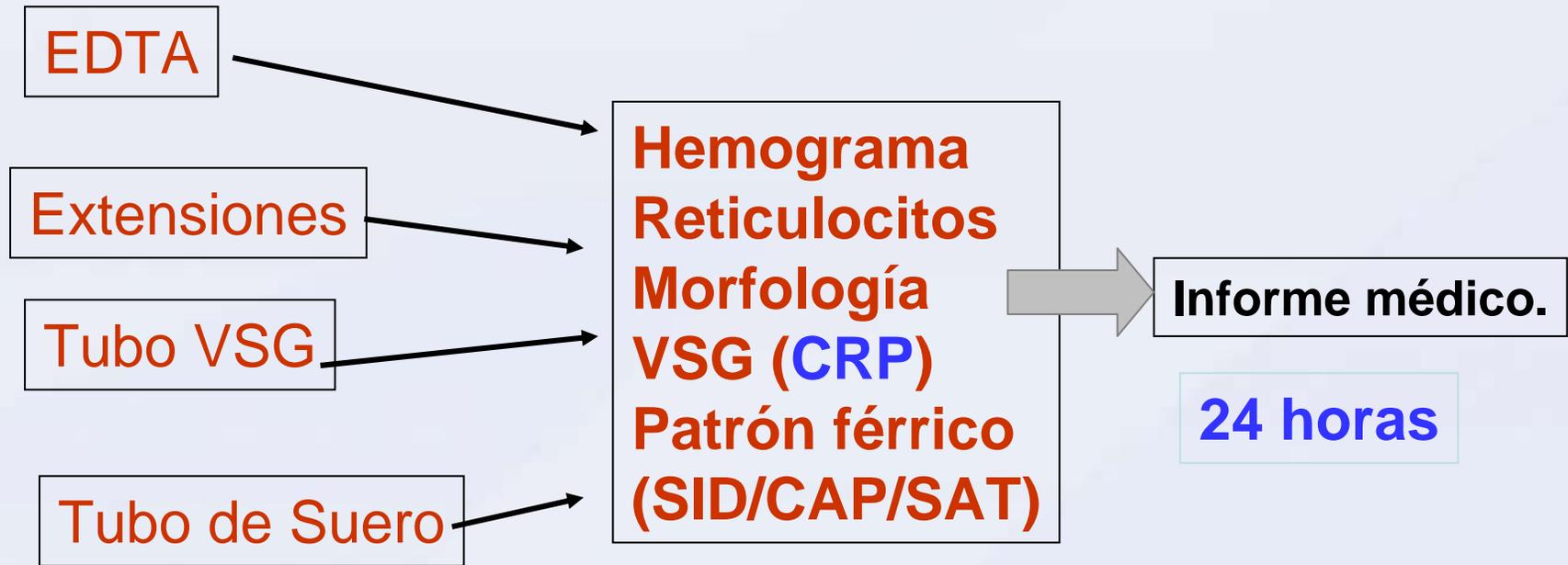


Esquema diagnóstico de las anemias.

ANEMIA MACROCITICA



Estudio de anemia.



(SID: sideremia. CAP: capacidad total de transporte.
SAT: saturación de la transferrina)

Estudio de anemia (II).

EDTA



Tubo de Suero



Ferritina
B12/Fos/Foe
Hp (Bili y LDH)
Coombs-Hemólisis
Hemoglobinas
Receptor Transferrina
Eritropoyetina



Informe médico

Definitivo

Estudio de anemia (III).

Incorporación de nuevos parámetros.

- . Estudio de factores de maduración
Homocisteína, metilmalónico, holoTC.
- . Metabolismo férrico.
Receptor de la transferrina.
- . Nuevos parámetros del hemograma-reticulocitos.
Ret-He, CHr, % hipo.
- . Estudio de la eritropoyesis.
Eritropoyetina, fracciones reticulocitarias,

Ret-He: Reticulocyte Hb equivalent)s. holoTC: holo transcobalamina 2
CHr: concentración de Hb retis, % hipo= % células hipocromas.

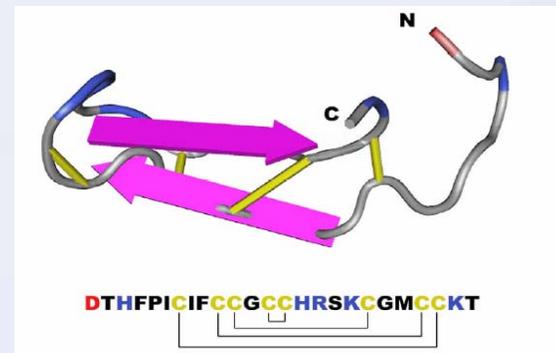
**Anemia ferropénica vs Anemia de tipo crónico (AF vs ATC).
(anemia de la IRC)**

HEPCIDINA (HAMP)

DNA: 2.5 Kb, 3 exones - cDNA: 0,4 Kb

84 aa propéptido -> 20-25aa péptido maduro

Producto hepático
4 puentes S-S
Estructura hairpin
(act. antimicrobiana)

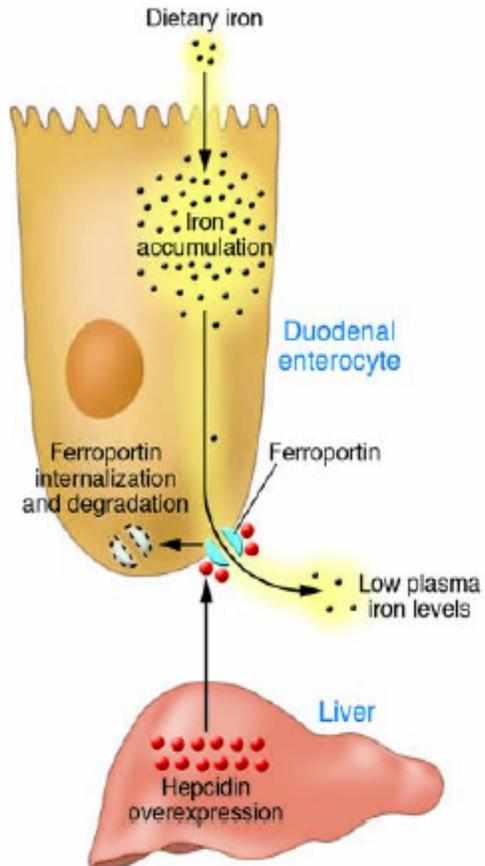


Regulación **Positiva** por **Fe** e inflamación

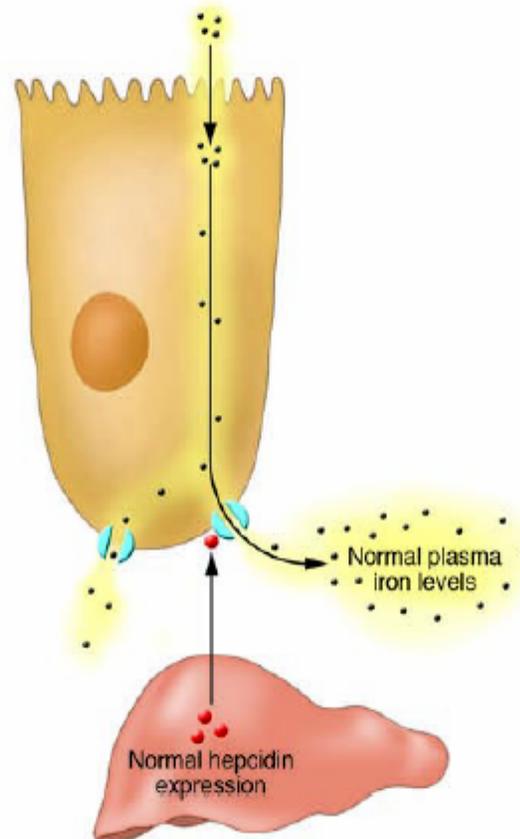
Regulación **Negativa** por anemia e hipoxia

Hepcidina: el regulador del metabolismo férrico

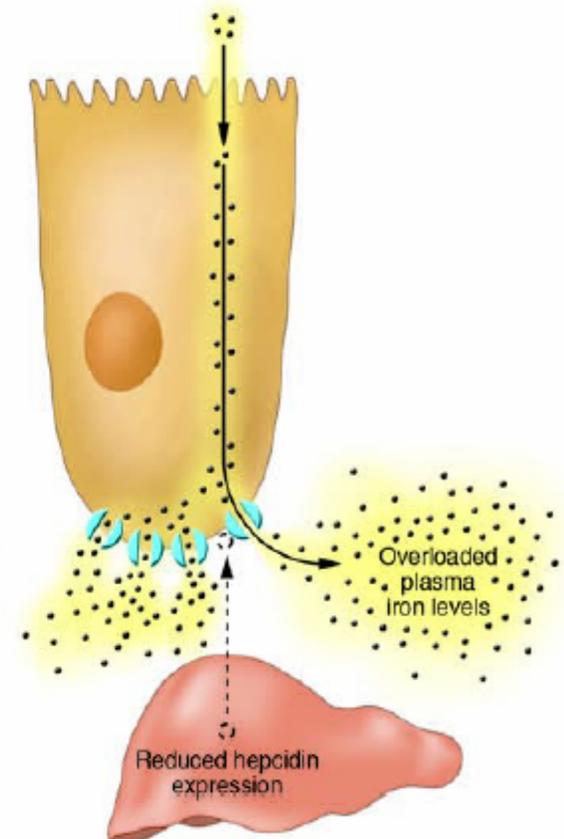
A Anemia of chronic disease



B Normal



C Hemochromatosis (iron overload)



Hepcidin regulation: ironing out the details

Ivana De Domenico, Diane M. Ward, and Jerry Kaplan

The Journal of Clinical Investigation <http://www.jci.org>

Volume 117 Number 7 July 2007

Hepcidina: Modelo murino

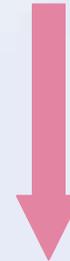
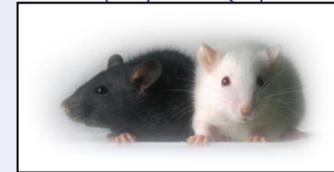
~~Hepc~~



Sobrecarga Fe

*(Nicolas et al, PNAS 2001
Lesbordes-Brion et al, Blood 2006)*

Hepc



Déficit de Fe
Anemia Inflammatoria

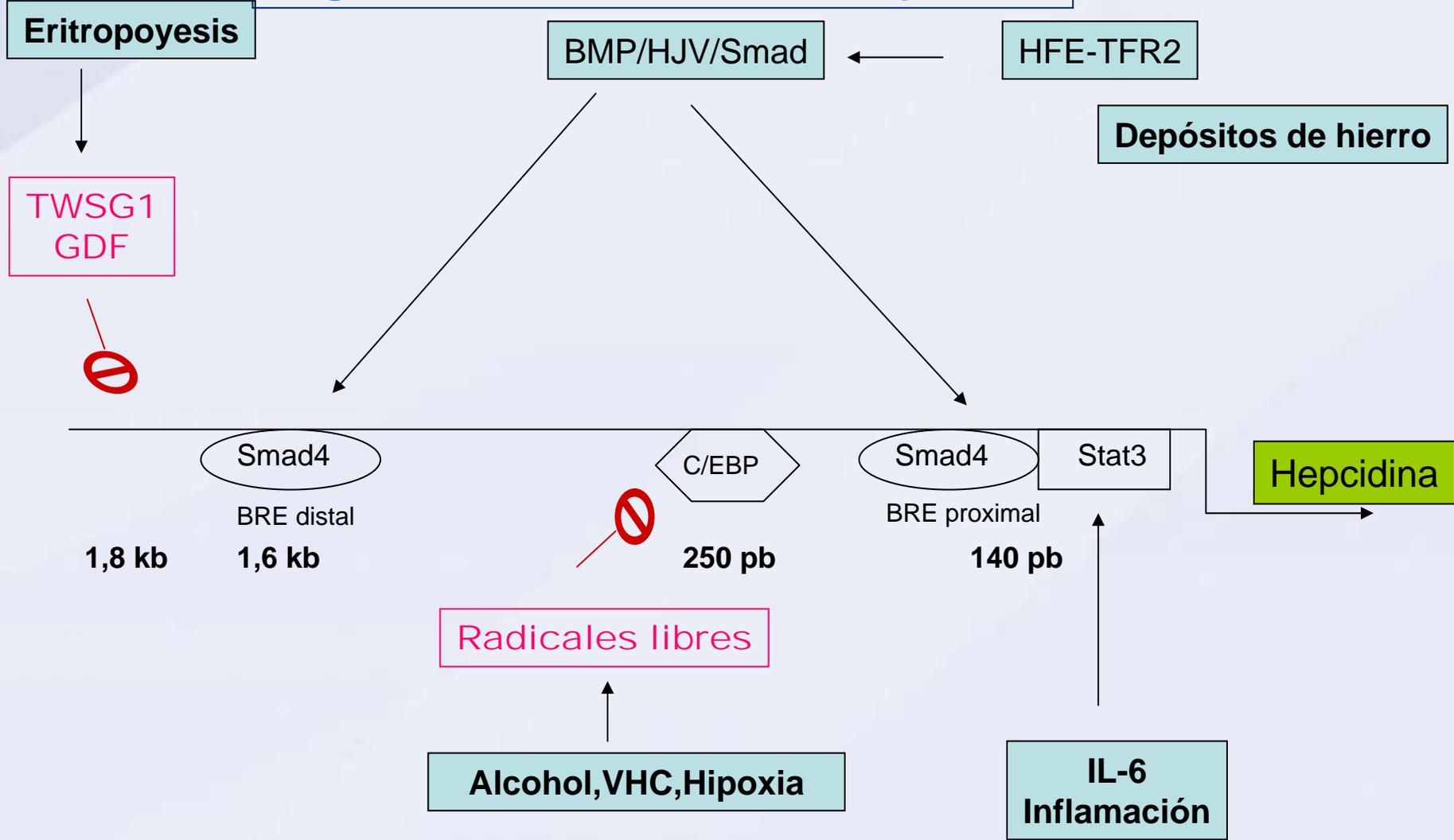
(Nicolas et al, PNAS 2002)

La hepcidina y los estímulos reguladores de la homeostasis férrica.



El estímulo eritropoyético es el más potente

Regulación de la síntesis de Hepcidina.

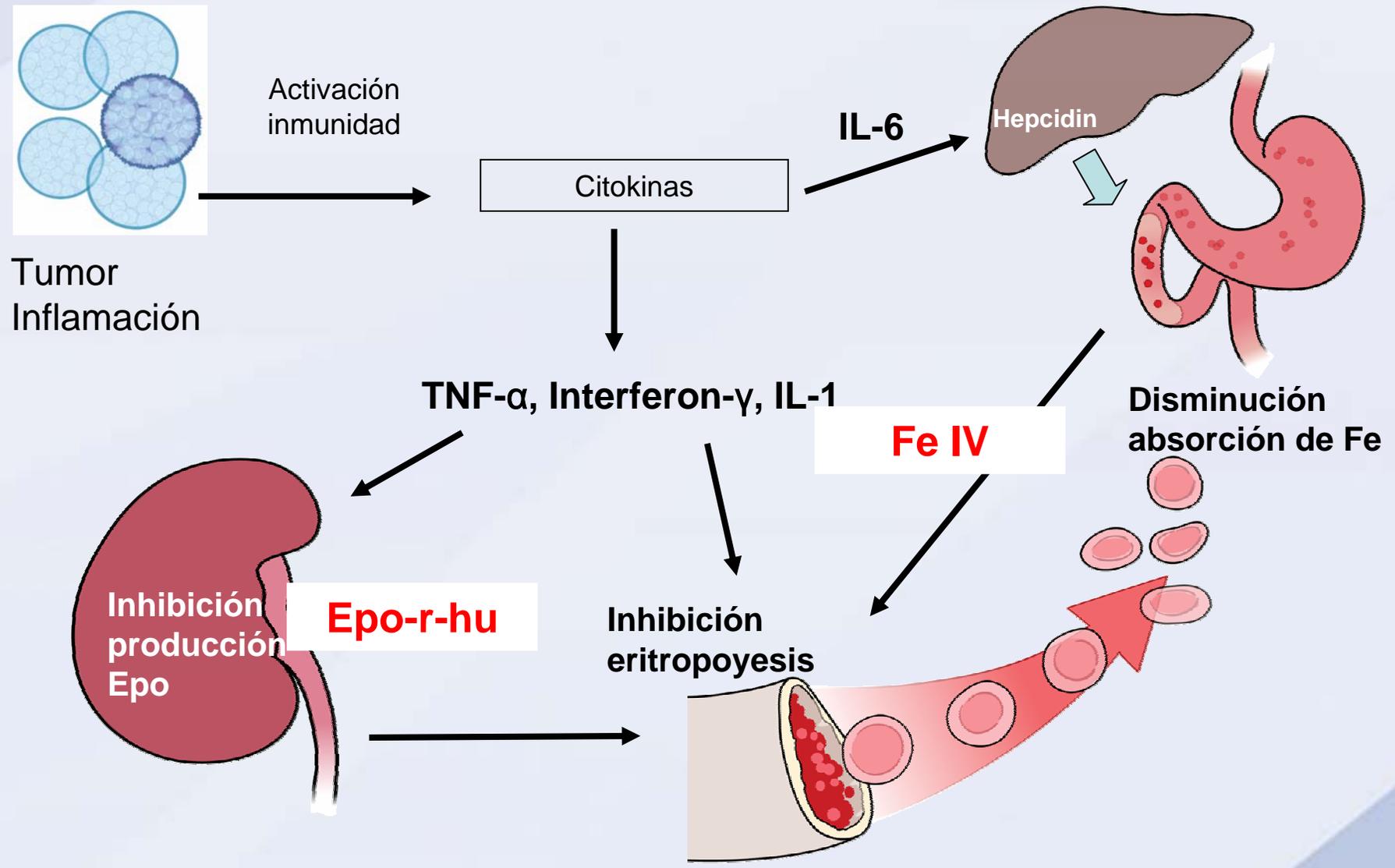


⊘ = inhibición BRE: BMP/Smad4 responsive element.

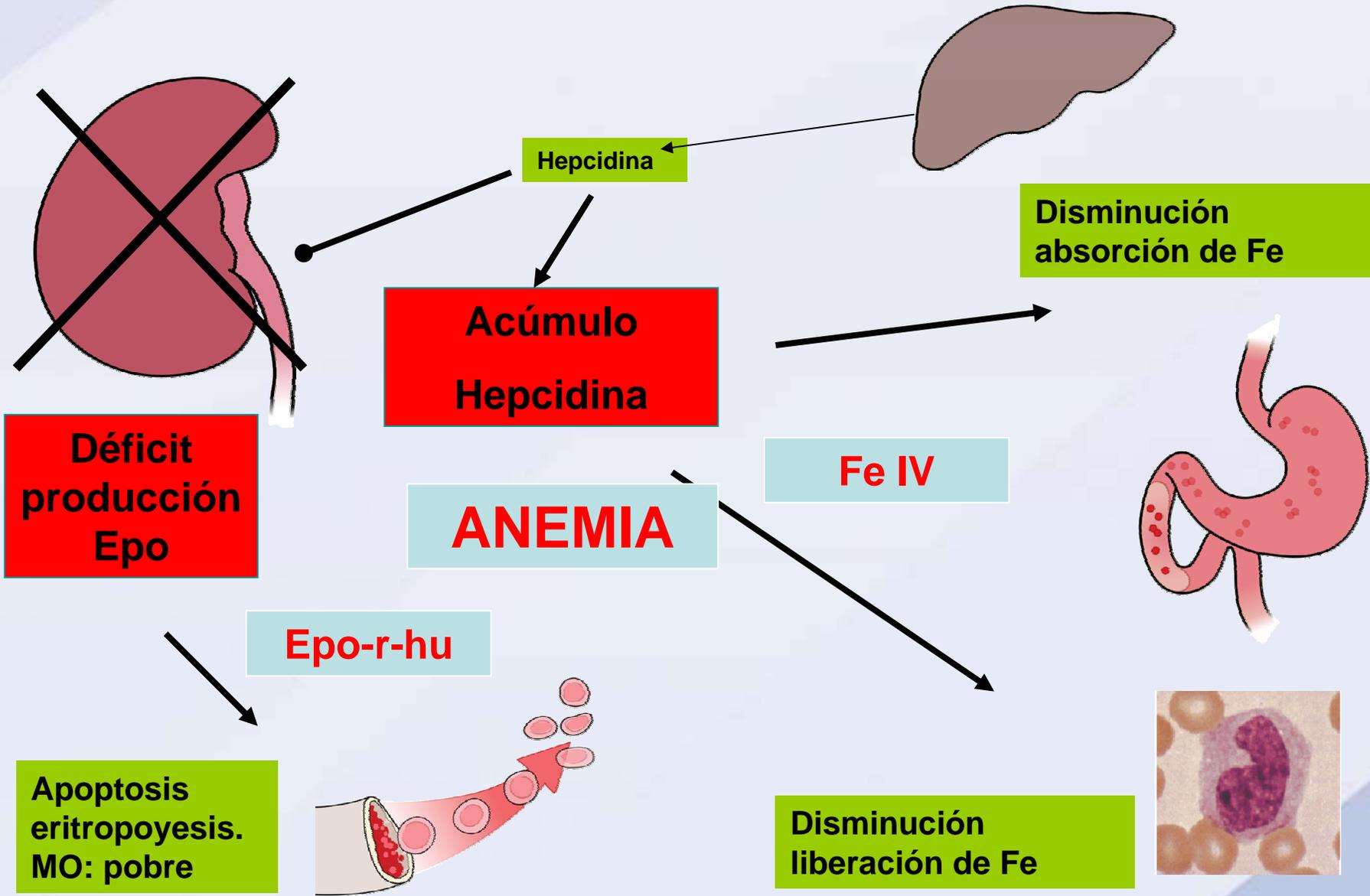
Verga Blood 2007
 Pietrangelo Gastroentology 2007.
 Fleming Gastroenterology 2007.
 Harriosnn JBC2006
 Truksa J, et al. Blood 2009;113:688-695
 De Domenico. JCI 2007

Tanno T. Blood 2009; 114:181-6.
 Peysonnaux C. J Clin Invest 2007; 117:1926-32.
 Choi SO. Biochem Biophys Res Común 2007; 356: 312-7.

Fisiopatología de la anemia de la inflamación



Fisiopatología de la anemia del renal



Variables

**CHr: Concentración de Hb en reticulocitos
Technicon**

**RET-He: (Reticulocyte Hb equivalent)
Sysmex. Equivalente a CHr.**

**RCTF: Receptor soluble de la transferrina.
Relacionado con estado férrico/eritropoyesis
No se afecta con la inflamación.**

RCTF/log FT: cociente que mejor refleja el estado férrico.

Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency

By Kari Punnonen, Kerttu Irjala, and Allan Rajamäki

The objective of the study was to evaluate the diagnostic efficiency of laboratory tests, including serum transferrin receptor (TfR) measurements, in the diagnosis of iron depletion. The patient population consisted of 129 consecutive anemic patients at the University Hospital of Turku who were given a bone marrow examination. Of these patients, 48 had iron deficiency anemia (IDA), 64 anemia of chronic disease (ACD), and 17 patients had depleted iron stores and an infectious or an inflammatory condition (COMBI). Depletion of iron stores was defined as a complete absence of stainable iron in the bone marrow examination. Serum TfR concentrations were elevated in the vast majority of the IDA and COMBI patients, while in the ACD patients, the levels were within the reference limits reported earlier for healthy subjects. TfR measurement thus provided a reliable diagno-

sis of iron deficiency anemia (AUC^{ROC} 0.98). Serum ferritin measurement also distinguished between IDA patients and ACD patients. However, the optimal decision limit for evaluation of ferritin measurements was considerably above the conventional lower reference limits, complicating the interpretation of this parameter. Calculation of the ratio TfR/log ferritin (TfR-F Index) is a way of combining TfR and ferritin results. This ratio provided an outstanding parameter for the identification of patients with depleted iron stores (AUC^{ROC} 1.00). In anemic patients, TfR measurement is a valuable noninvasive tool for the diagnosis of iron depletion, and offers an attractive alternative to more conventional laboratory tests in the detection of depleted iron stores.

© 1997 by The American Society of Hematology.

Table 3. Ability of Ferritin, TfR, TfR/Ferritin Ratio and TfR-F Index to Identify Patients With Iron Deficiency

	IDA v ACD				IDA + COMBI v ACD				COMBI v ACD			
	Ferritin	TfR	TfR × 100/ Ferritin	TfR-F Index	Ferritin	TfR	TfR × 100/ Ferritin	TfR-F Index	Ferritin	TfR	TfR × 100/ Ferritin	TfR-F Index
False negative	1	3	1	0	6	4	3	1	5	1	2	1
False positive	1	4	1	0	1	4	1	0	1	4	1	0
True negative	63	60	63	64	63	60	63	64	63	60	63	64
True positive	47	45	47	48	59	61	62	64	12	16	15	16
Sensitivity	0.98	0.94	0.98	1.00	0.91	0.94	0.95	0.98	0.71	0.94	0.88	0.94
Specificity	0.98	0.94	0.98	1.00	0.98	0.94	0.98	1.00	0.98	0.94	0.98	1.00
Positive PV	0.98	0.92	0.98	1.00	0.98	0.94	0.98	1.00	0.92	0.80	0.94	1.00
Negative PV	0.98	0.95	0.98	1.00	0.91	0.94	0.95	0.98	0.93	0.98	0.97	0.98
Efficiency	0.98	0.94	0.98	1.00	0.95	0.94	0.97	0.99	0.93	0.94	0.96	0.99

An efficiency curve for the distinction between ACD and IDA patients was generated for each parameter, and the maximum point of the curve was used as a cutoff limit in all patient populations. The cutoff limits based on the efficiency curves were 41 $\mu\text{g/L}$ for ferritin, 2.7 mg/L for TfR, 4.5 for TfR \times 100/ferritin, and 1.5 for the TfR-F Index. PV = predictive value.



The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency

ANGEL F. REMACHA, MARÍA P. SARDA, MERCEDES PARELLADA, JOSEP UBEDA, ROSA MANTEIGA

Department of Hematology, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

Abstract

Background and Objective. Iron deficiency anemia (IDA) is often associated with inflammatory disorders. The most conventional parameters of iron metabolism are therefore affected, making the evaluation of iron status difficult. Serum transferrin receptor (sTfR) levels are raised in iron deficiency but are not influenced by inflammatory changes. The aim of this study was to investigate the role of sTfR in differentiating IDA with inflammatory features.

Design and Methods. A diagnostic study of sTfR measured by immunoassay was carried out in IDA and anemia of chronic disorders (ACD). The cut-off points of sTfR and the ratio of sTfR/serum ferritin, which were obtained after comparing IDA and ACD, were applied to a group of 64 patients with mixed iron patterns (MIX) (16 with ACD and 48 with IDA).

Results. The best cut-off point of sTfR between IDA and ACD was 4.7 mg/L. Applying this cut-off to the MIX group, an efficiency of 87% was obtained (sensitivity 92% and specificity 81%). This level of sTfR correctly classified 53 out of 64 cases of the MIX group (83%). Using the ratio of $sTfR \times 100 / \text{serum ferritin}$, the best cut-off point was 8 (efficiency 100%), which correctly classified 62 out of 64 cases of the MIX group (97%).

Interpretation and Conclusions. This study demonstrates that sTfR in conjunction with other iron parameters is very useful in iron deficiency evaluation, especially in hospital practice. Iron treatment should be considered in patients with mixed patterns of iron status, in which the diagnosis of IDA versus ACD is difficult, when the levels of sTfR exceed the cut-off point.

©1998, Ferrata Storti Foundation

CH-r y receptor soluble transferrina/ferritina

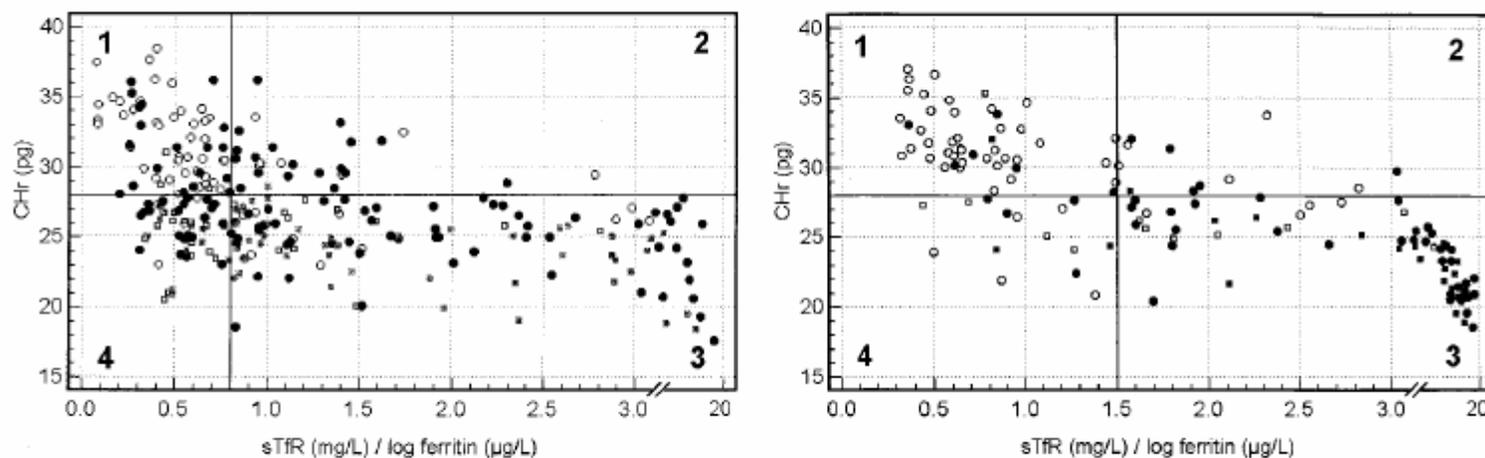


Fig. 5. Diagnostic plots for the identification of ID in anemic patients with (*left*) and without (*right*) APR.

Data for 288 patients with APR and 154 patients without APR are presented. Data from the Dade Behring sTfR assay are shown. The sTfR-F indices separating patients in the iron-repleted state from those in the iron-depleted state are 0.8 in patients with APR (*left*) and 1.5 in those without (*right*). ○, HYPO <5%; ●, HYPO >5%; □, inverted CHr/CH ratio; ■, combination of HYPO >5% and inverted CHr/CH ratio.

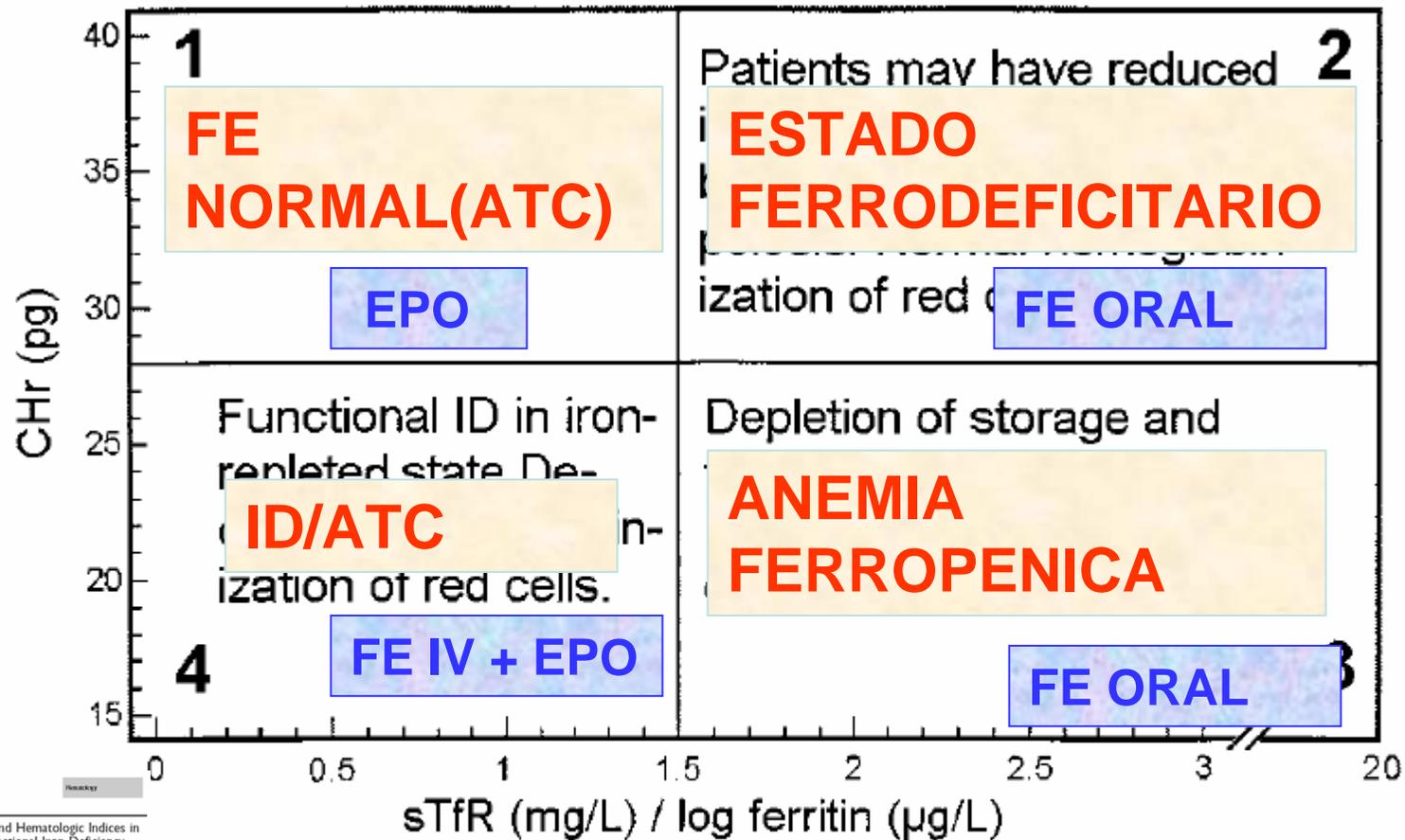


Fig. 6. Diagnostic plot indicating the correlation between the biochemically indicated iron supply for erythropoiesis and CHr and HYPO.

Iron supply is depleted in cases where the sTfR-F index (x axis) is >1.5 in patients with CRP ≤ 5 mg/L and >0.8 in patients with CRP >5 mg/L. sTfR was measured with the Dade assay. The corresponding sTfR-F indices are 3.5 and 1.9 in the Nichols sTfR assay and 3.8 and 2.0 in the Roche assay. CHr <28 pg and HYPO $>5\%$ indicate functional ID.

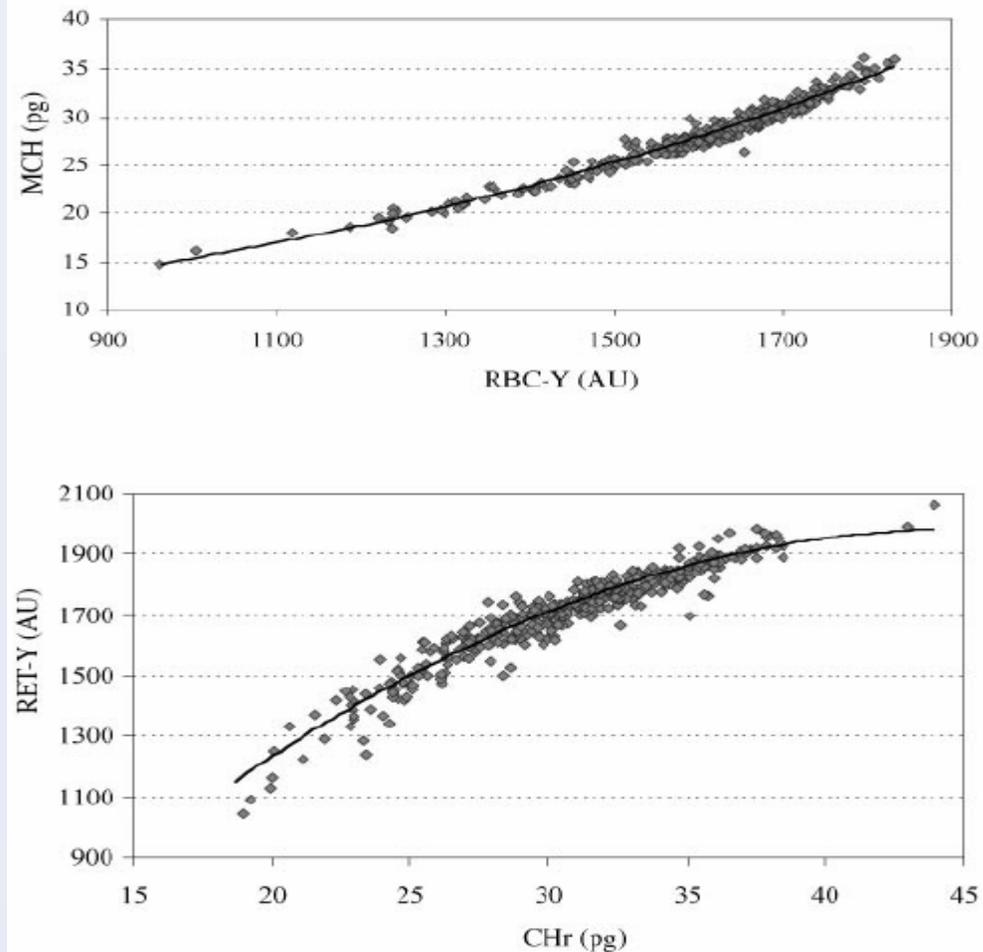


Fig. 1. Relationship between RBC-Y and MCH (*top*) and between CHr and RET-Y (*bottom*).

Equations for the lines: (*top*), $y = 0.9182x + 2.42$ pg ($r^2 = 0.92$); (*bottom*), $y = 0.123x^2 + 10.96x - 47.61$ AU ($r^2 = 0.89$). A total of 474 anemic patients were investigated.

Potential Utility of Ret-Y in the Diagnosis of Iron-Restricted Erythropoiesis, *Susanne Franck, Jo Linszen, Maren Messinger, and Lothar Thomas* (Department of Laboratory Medicine, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main, Germany; * address correspondence to this author at: Krankenhaus Nordwest, Laboratoriumsmedizin, Steinbacher Hohl 2-26, 60488 Frankfurt, Germany; fax 69-78-73-40, e-mail th-books@t-online.de)

Table 1. Char

Reference group

ACD

IDA

Mild-IDA

SID

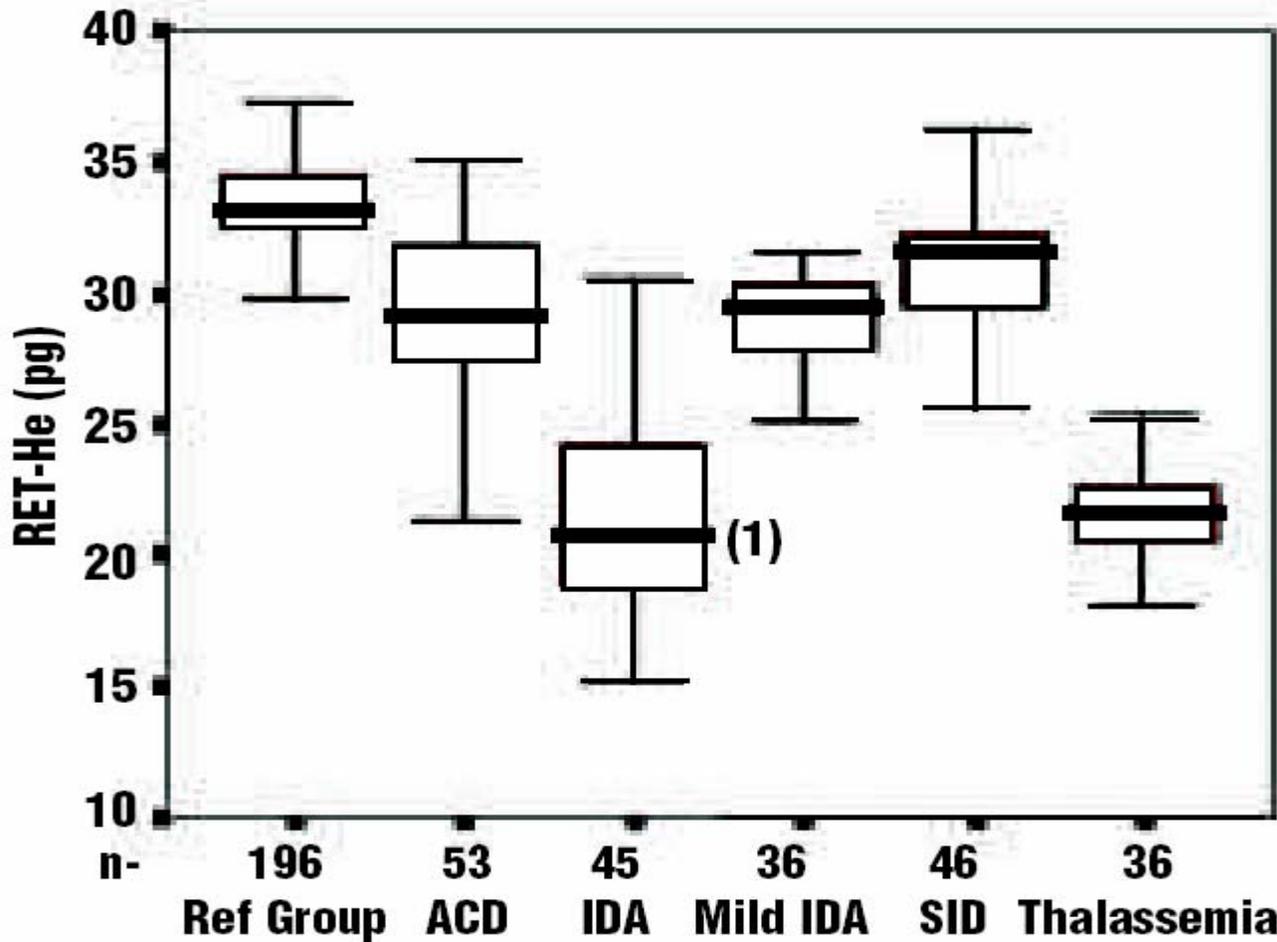
Mixed group

Thalassemia trait

Diagnostic study

IDA

Mean \pm 1 standard deviation in healthy individuals: $<120\text{g/L}$ for M and $<110\text{g/L}$ for F; \dagger Normal Hb level in the marrow or on the bone marrow. [†]Reference value. [‡]He was significant



37.7)

35.1)

30.6)

31.5)

36.3)

3.7)

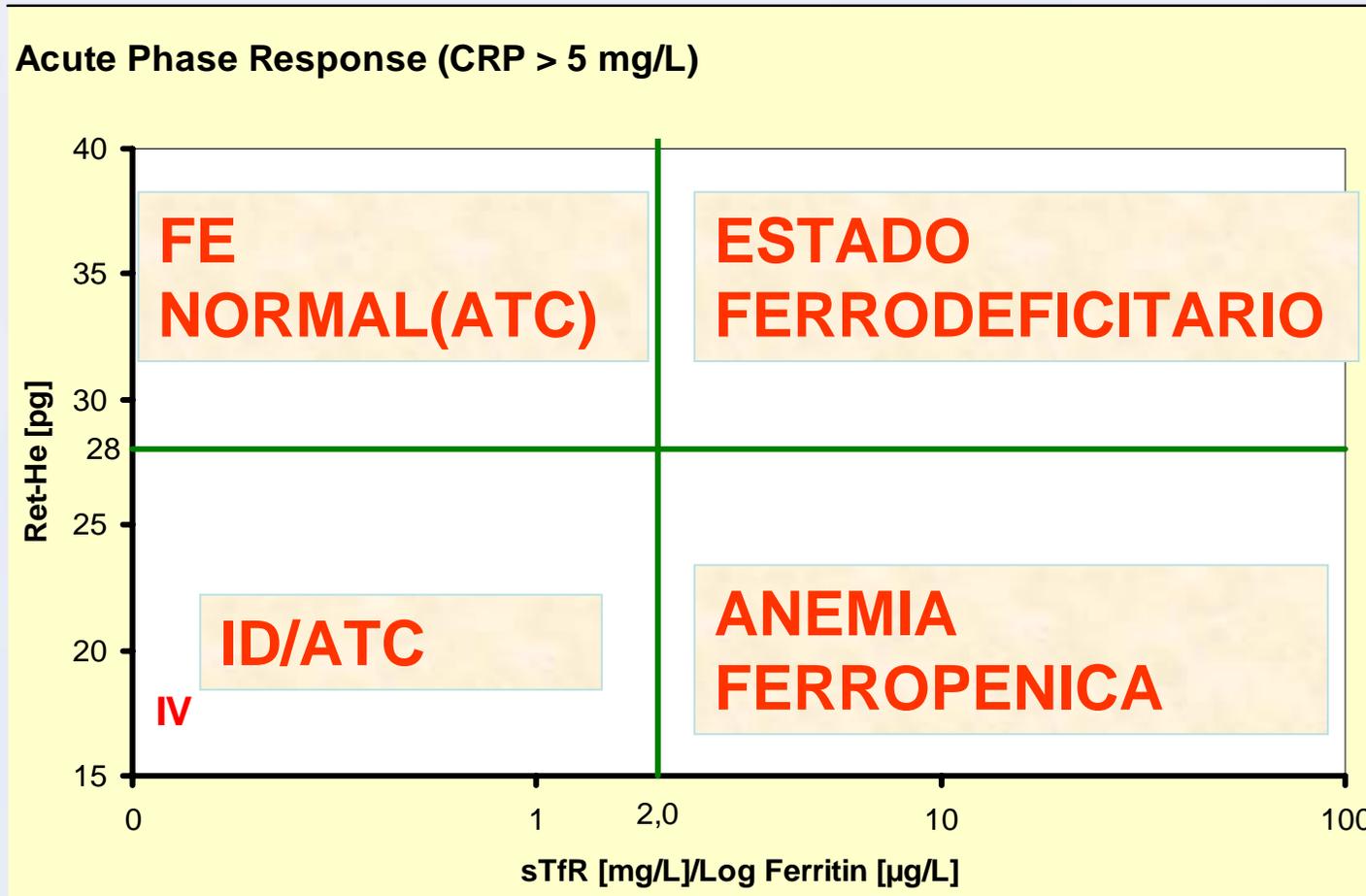
.7)

30.6)

Figure 1. Box-and-whisker plot showing the distribution of RET-He in the different groups. Ref. Group: reference group; ACD: anemia of chronic disease; IDA: iron deficiency anemia; SID: storage iron deficiency. (1) t-test: IDA vs Ref. group $p < 0.001$ and IDA vs ACD $p < 0.001$.

emia; SID: reference group: $<120\text{g/L}$ for M and $<110\text{g/L}$ for F. SID: normal in the bone marrow. [†]Reference value. [‡]He was significant

RET-He y receptor soluble transferrina/ferritina



Algunos aspectos prácticos.

Ferropenia y Helicobacter Piloni.

Déficit funcional de hierro durante el tratamiento con Epo.

Es una de las causas más frecuentes de fracaso de tratamiento con Epo en una anemia susceptible de ser tratada con Epo, como la de los pacientes en diálisis y la anemia relacionada con el cáncer.

Se debe investigar periódicamente y antes de comenzar el tratamiento.

Se diagnostica por la presencia de una saturación de la transferrina $< 20\%$ y/o un aumento de hematíes hipocromos $> 10\%$ y debemos sospechar que se producirá cuando la cifra de ferritina antes del tratamiento sea inferior a 100 microg/l.

Terapia parenteral.

El hierro-sorbitol intramuscular. Desde hace unos años no existe en España.

El hierro-dextrano es una suspensión coloidal de complejos Fe-dextrano.

Era la más forma usada en USA y UK.

Prueba de tolerancia, puede dar reacciones anafilácticas graves.

El hierro dextrano de bajo peso molecular es un derivado del anterior que se puede administrar mediante perfusión intravenosa o por vía intramuscular.

Dosis de prueba, reacciones anafilácticas menos frecuentes.

Es un Fe con amplio uso en USA y UK.

El hierro-sacarato es un complejo de hidróxido férrico-sucrosa.

Amplia experiencia en Europa.

Dosis de prueba. Escasas reacciones anafilácticas.

No más de 200 mg/3v semana.

El Fe(III) isomaltosido (Fe-oligosacárido) Fe para administración endovenosa de última generación.

Es un coloide con un core de Fe(III) unido a carbohidratos formando partículas esféricas.

Muy estable, escasa toxicidad.

Dosis altas. Una vez semana de 200-1000 mg hasta completar la dosis total de Fe.

El Fe-carboximaltosa. Fe para administración endovenosa a altas dosis de última generación. Complejo de carboximaltosa de 150 kd de alta estabilidad.

Escasos efectos colaterales, no dosis de prueba.

Administración 200 mg en bolo o 1000 mg en perfusión de 15 minutos.

Anemias con sobrecarga férrica

La hepcidina y los estímulos reguladores de la homeostasis férrica.



El estímulo eritropoyético es el más potente

Anemias con sobrecarga férrica La talasemia

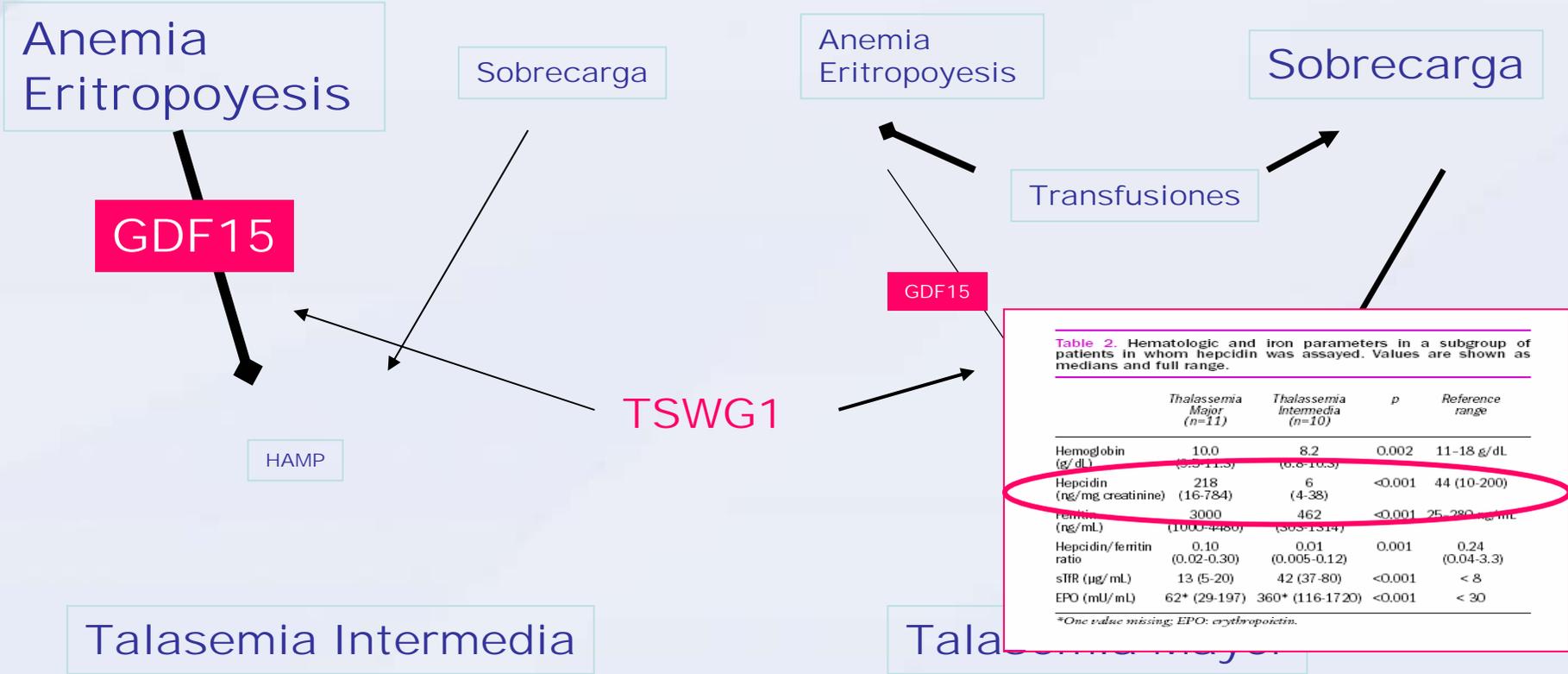


Table 2. Hematologic and iron parameters in a subgroup of patients in whom hepcidin was assayed. Values are shown as medians and full range.

	Thalassemia Major (n=11)	Thalassemia Intermedia (n=10)	p	Reference range
Hemoglobin (g/dL)	10.0 (6.5-11.3)	8.2 (6.8-10.3)	0.002	11-18 g/dL
Hepcidin (ng/mg creatinine)	218 (16-784)	6 (4-38)	<0.001	44 (10-200)
Ferritin (ng/mL)	3000 (1000-4480)	462 (303-1314)	<0.001	25-280 ng/mL
Hepcidin/ferritin ratio	0.10 (0.02-0.30)	0.01 (0.005-0.12)	0.001	0.24 (0.04-3.3)
sTfR (µg/mL)	13 (5-20)	42 (37-80)	<0.001	< 8
EPO (mU/mL)	62* (29-197)	360* (116-1720)	<0.001	< 30

**One value missing; EPO: erythropoietin.*

Rachmilewitz E. Br J Haematol. 2008;;142:669-71.
 Weinstein DA. Blood. 2002;100:3776-81.
 Nemeth E, Ganz T. Haematologica 2006

Métodos para valorar la carga de hierro corporal

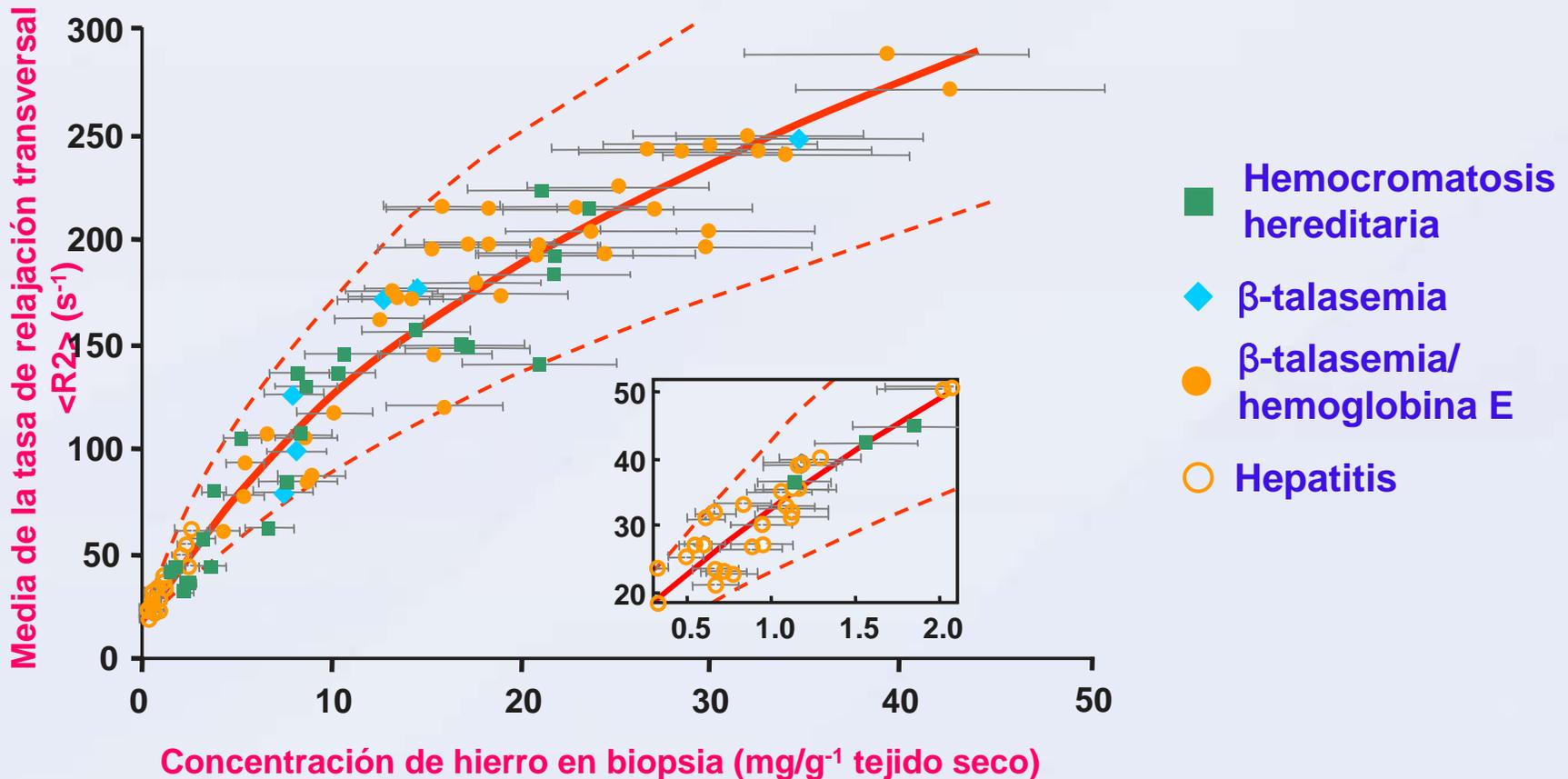
Medidas estándar del hierro corporal

- Valoración de la CHH (Biopsia, RNM)
 - Reflejo exacto de la carga total de hierro corporal
- Medida de los niveles de ferritina sérica
 - Medida indirecta de la carga de hierro corporal

Medidas especializadas de los niveles de hierro

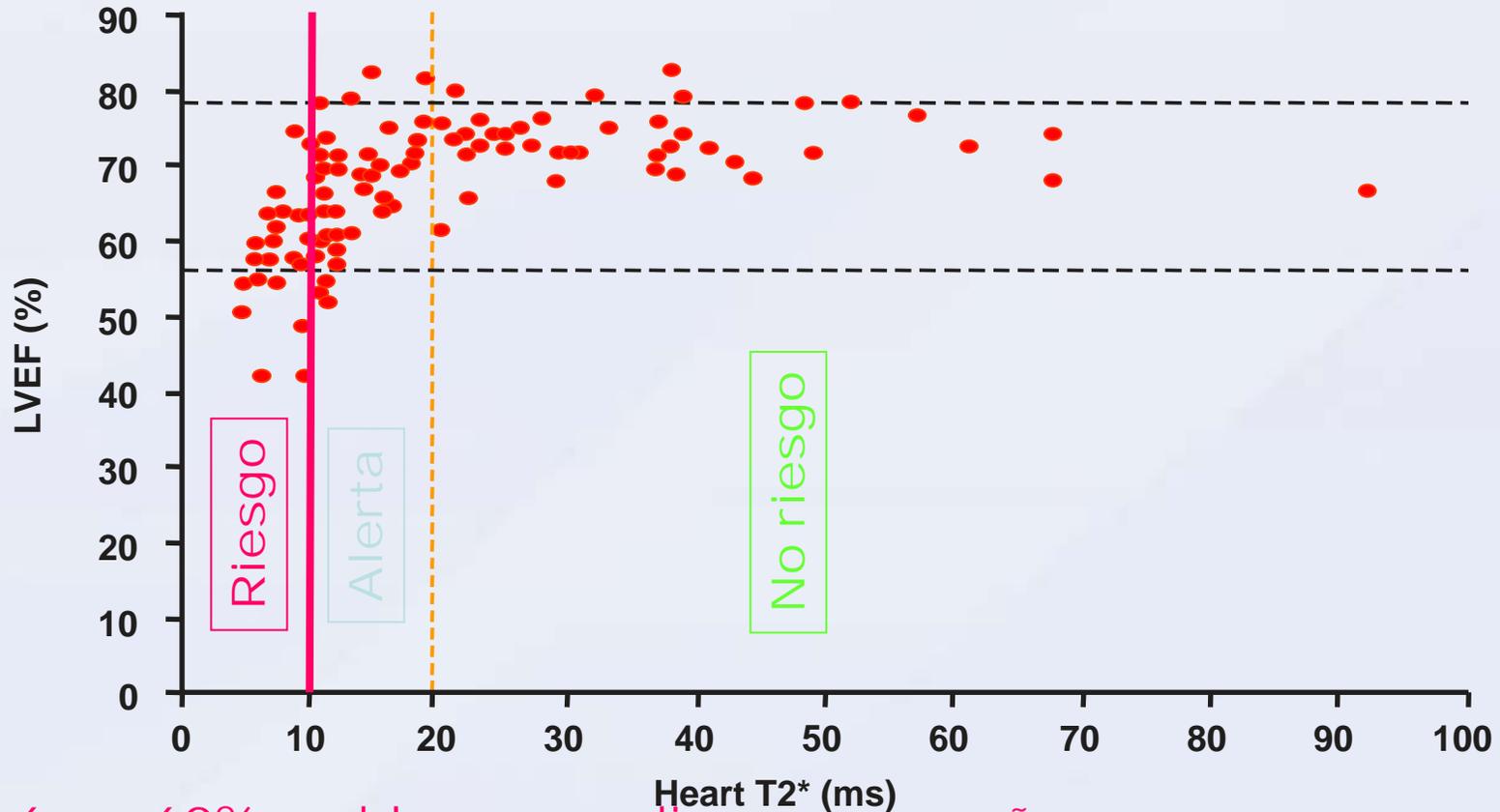
- Evaluación del hierro cardiaco (T2*)
- Valoración del NTBI

Correlación entre RM y la biopsia hepática



La RM es una técnica validada y aprobada por la TGA, la FDA y la EMEA

T2* y siderosis cardiaca



< 6 ms 60% problemas cardiacos en un año.

< 10 ms 25% arritmias en un año.

Curvas ROC T2* mejor que LIC y Fts.

Pennell. *Circulation* 2009

Anderson. *Eur Heart J* 2001,

Comparación entre quelantes

Comparison of Iron Chelators			
Property	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Chelator:iron binding	1:1 Hexadentate	3:1. Bidentate	2:1. Tridentate
Usual dosage	25–40 mg/kg/d	75 mg/kg/d	20–30 mg/kg/d
Route of administration	Subcutaneous, intravenous	Oral, 2-3 times daily	Oral, once daily
Half-life	20-30 minutes	3-4 hours	12-16 hours
Excretion	Urinary, fecal	Urinary	Fecal
Adverse effects	Local reactions, ophthalmologic, auditory, bone abnormalities, pulmonary, allergic reactions, neurologic	Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis ¹ / neutropenia ² , arthralgia ³ , liver enzyme elevations	Gastrointestinal disturbances, rash
Status	Licensed	Licensed in Europe for patients who are unable to use deferoxamine effectively	Licensed

Vitamina B12 y Folato: papel de los metabolitos.

Formas de presentación de las megaloblastosis.

	Clásica	Enmascarada	Descompensación aguda	Megaloblastosis aguda	Atípica
Sangre Periférica	Megaloblastosis a. macrocítica.	Anemia micro o normocítica	Anemia macrocítica Trombopenia severa	Trombopenia o leucopenia severas	Normal
Factores de maduración	Disminuidos	Disminuidos	Disminuidos	Normales	Disminuidos o normales
Médula ósea	Megaloblastosis	Megaloblastosis ±	Megaloblastosis	Megaloblastosis	Megaloblastosis ±
Test de síntesis de Timidina Homocisteína/metil malónico	Patológico y Específico	Patológico ± Específico	Patológico Específico	Patológico Específico	Patológico Específico
Periodo	Meses-años	Variable	1-3 semanas	1-3 semanas	Meses-años
Ejemplo	Anemia perniciosa	Talasemia y anemia perniciosa	Anemia perniciosa e Infección	Hepatopatía y tratamiento con triamterene	Defectos tubo neural, Trombosis

La valoración del déficit de Cbl

En el **déficit de vitamina B12** existe una disminución de la vitamina B12 sérica (< 150 pmol/l).

Una disminución de la vitamina B12 sérica, sin embargo, no es sinónimo de déficit.

Valores borderline.

La valoración del déficit de Folato

Folato sérico vs folato eritrocitario
Valores borderline.

Tests diagnósticos en las deficiencias de vitamina B12 y folato

	DEFICIT B12	DEFICIT FOLATO
Vitamina B12 en suero	Disminuida	Normal- disminuida
Folato sérico	Normal- aumentado	Disminuido
Folato eritrocitario	Normal- disminuido	Disminuido
Holotranscobalamina 2	Disminuida	Normal- disminuida
Test de síntesis de timidina + MTHF	Patológico Normal	Patológico Patológico
Homocisteína	Aumentada	Aumentada
Ácido metilmalónico	Aumentado	Normal

CAUSAS DE NIVELES ANOMALOS DE CBL.

• **FALSAMENTE BAJOS**

- Def Folato.
- Embarazo.
- Anticonceptivos.
- Mieloma.
- HIV.
- Cobalofilina baja.
- Déficit de Fe.

• **FALSAMENTE NORMALES**

- S. Mieloproliferativos
- Hepatopatía.
- Def TC2 Congenito.
- Crecimiento bacteriano.
- Tratamiento con Cbl.

CAUSAS ALTERACIONES HCY Y MMA.

- **HIPER Hcy**

- Def Cbl/Fol.
- Def B6.
- IRC.
- Hipovolemia.
- Hipotiroidismo.
- Psoriasis.
- Defectos Metabólicos.

- **HIPER MMA.**

- Def Cbl.
 - IRC.
 - Hipovolemia.
 - Def Metabólicos.
- **BAJO MMA.**
 - Tto ATB.

MMA en varios tipos de pacientes

	Casos	Media \pm DS	Min-Max
Controles	43	0,21 \pm 0,14	0,04-0,88
Insuf renal	16	0,48 \pm 0,24	0,08-0,9
HipoB12	57	7 \pm 13,8	0,08-59
HipoFOE	11	0,37 \pm 0,36	0,02-1,39
HipoB12 HipoFOE	3	1,8 \pm 0,7	1,1-2,5

Estudio de concordancia. Buena concordancia entre la presencia de hiperHcy e HiperMMA (Kappa: 0,67, según la escala de Candis y Koch). Existía un acuerdo positivo del 80% y un acuerdo negativo del 87%. El acuerdo global era del 84%.

Hcy y niveles bajos/borderline Cbl.

B12 (pmol/l)	N	Hcy μmol/l mean±SD.	Hcy < 17.5 μmol/l % (cases)	Hcy > 17.5 μmol/l % (cases)
≤100	48	121±122	12.5 % (6)	87.5 % (42)
≤150	104	77±96	19.2 % (20)	80.8 % (84)
150-200	89	22±22	52.8 % (47)	47.2 % (42)
150-200 + RCF 451- 590	15	49±30	6.6 % (1)	93.7 % (14)
150-200 + RCF > 590	74	16±15	62 % (46)	38 % (28)

Casos con Cbl baja y Hcy normal.

20 casos.

- . 2 MM.**
- . 6 HIV.**
- . 5 AP en tto.**
- . 5 Omeprazol/Ranitidina.**
- . 1 SMD y neutropenia severa.**
- . 1 Demencia.**

HIV**a) Vitamin B12 y RCF en HIV en tto HAART.**

B12 <150 pmol/l y 200 pmol/l en 1.6 y 8.7%.

Grupo histórico: 18% y 27%.

FOE < 450 y 580 nmol/l 0.8 y 12.3 %

Grupo histórico 15.2 y 23%.

b) Hcy.

LB12. 9 de 40 (22.5%) con B12 (≤ 200 pmol/l) Hcy >17.5 μ mol/l).

5 de los 9 también FOE ≤ 580 nmol/l).

4 de 15 (26.7%) con B12 ≤ 150 pmol/l, HiperHcy.

3 de 4 también bajo FOE

LRCF. 19 (51.4%) de 37 con LRCF (≤ 580 nmol/l) hiperHcy.

Hcy aumentada en 5 (83.3%) de 6 con LRCF y LB12.

< 450 nmol/l, todos (9) HHcy (100%).

c) Tto con B12 y Folato.

24 con LB12 y/o LRCF

Reduce Hcy a normal en 14 con HHcy.

En 10 con LB12 y/o LRCF y normal Hcy, disminuyó la Hcy (más del 50%) en 4 casos.

Material y métodos.

Se compararon FOS y FOE en 119 casos con la Hcy.
Estudio de la concordancia (coeficiente Kappa y los índices de acuerdo).

Resultados.

El FOE tenía una sensibilidad del 91%, una especificidad del 91%

Concordancia en lo + era del 88 %.

Concordancia en lo - 92%.

Global 91%. El índice kappa era del 0.806 (muy bueno).

El FOS tenía una sensibilidad del 87%, una especificidad del 34 %.

Acuerdo global era del 54% y el índice kappa del 0.218 (malo).

	HCY elevada ($> 17,5 \mu\text{mol/l}$) n= 45 casos.	HCY normal ($\leq 17,5 \mu\text{mol/l}$) n= 74 casos.
FOE $\leq 450 \text{ nmol/l}$ > 450 nmol/l	41 4	7 67
FOS $\leq 6,8 \text{ nmol/l}$ > 6,8nmol/l	39 6	49 25

Hcy y niveles de RCF

RCF (nmol/l)	N	Hcy μmol/l mean ± SD.	Normal Hcy < 17.5 μmol/l %	Raised Hcy > 17.5 μmol/l %
P 2.5 (≤ 450)	60	63 ± 41	8.3 %	91.7 %
P 2.5-P 5 (451-525)	22	20 ± 20	59 %	41 %
P 5-P 10 (526-590)	32	17 ± 8	47 %	53 %
P 10-P 20 (591-656)	18	12 ± 13	78 %	22 %
P 20-P 30 (657-708)	16	11 ± 7	71 %	19 %
P 30-P 40 (709-750)	12	8 ± 4	100 %	0 %
+ P 40 (> 751)	70	7 ± 4	97.2 %	2.6 %

P= percentil

La profilaxis/suplementación con ácido fólico

Ante la perspectiva de la defectos tubo neural, algunos países han resuelto añadir ácido fólico a los cereales.

En esas zonas fortificadas ha aumentado los niveles de folato.

El efecto protector del folato a nivel vascular no se ha demostrado (incluso de folato + B12 oral),

Se han levantado voces en contra pues puede provocar un aumento de los problemas neurológicos derivados de los déficits de vitamina B12.

AxSYM Holotranscobalamin European Familiarisation study.

Control 46 cases

Vit B12 > 201 pmol/l

Red cell folate (RCF) > 501 nmol/l

Low B12 82 cases B12 < 201 pmol/l

1. < 151 pmol/l 56 cases

2. 151-201 pmol/l 27 cases*

Low folate 17 cases*

RCF < 501 nmol/l

B12 > 151 pmol/l

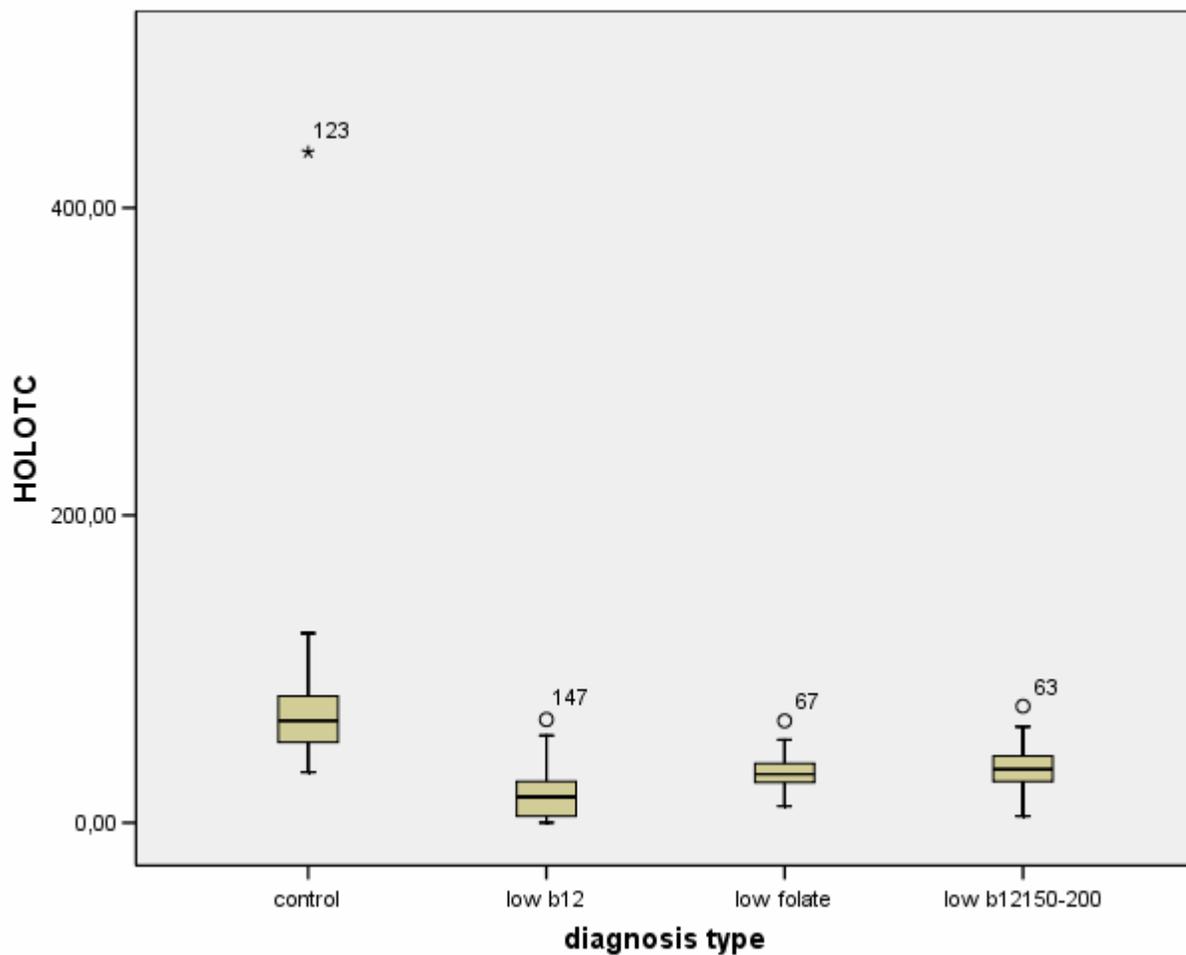
HyperB12 4 cases

B12 > 2000 pmol/l

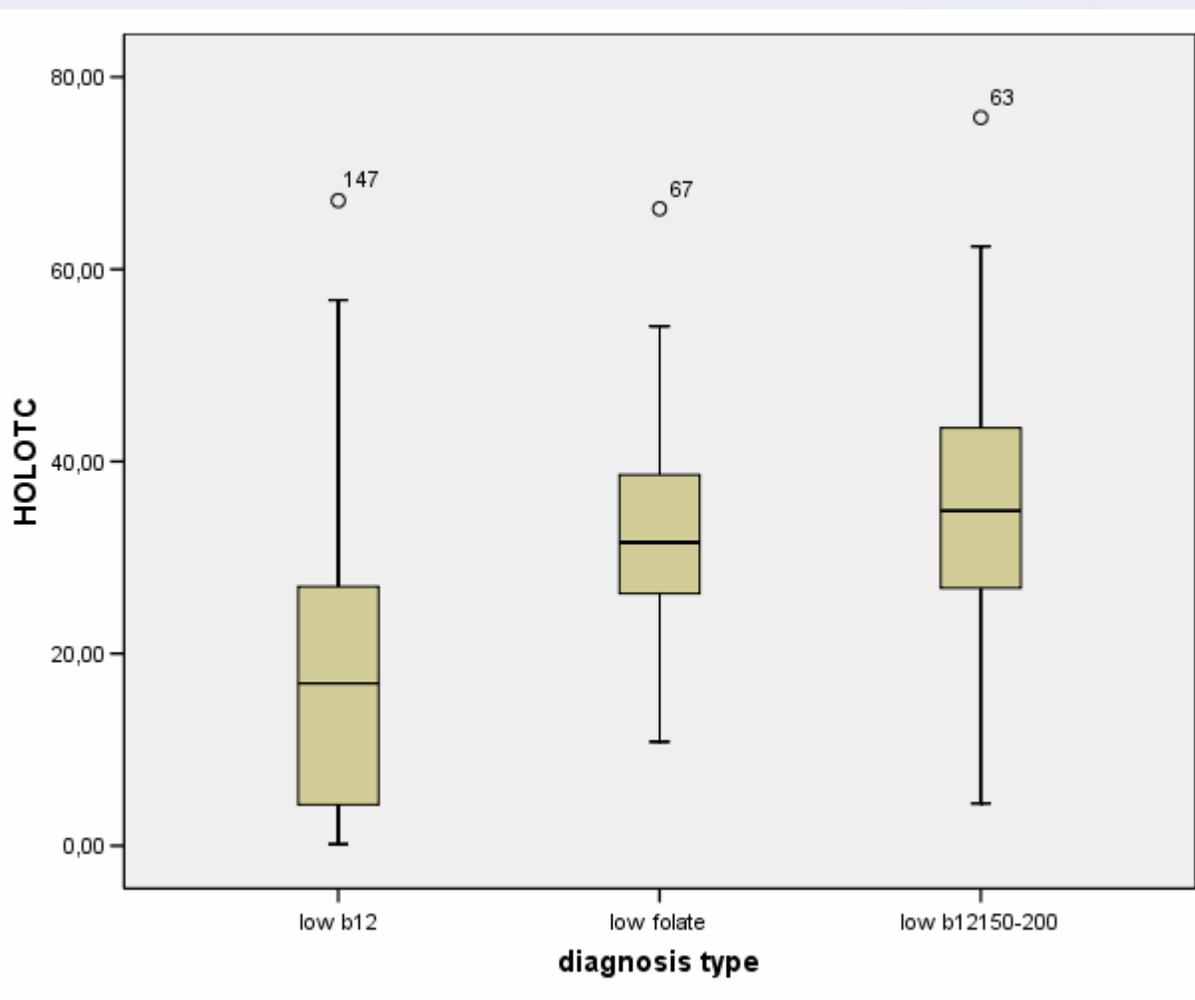
Total: 149 cases

*1 case with low folate and B12 151-201 was included into the B12 151-200 group

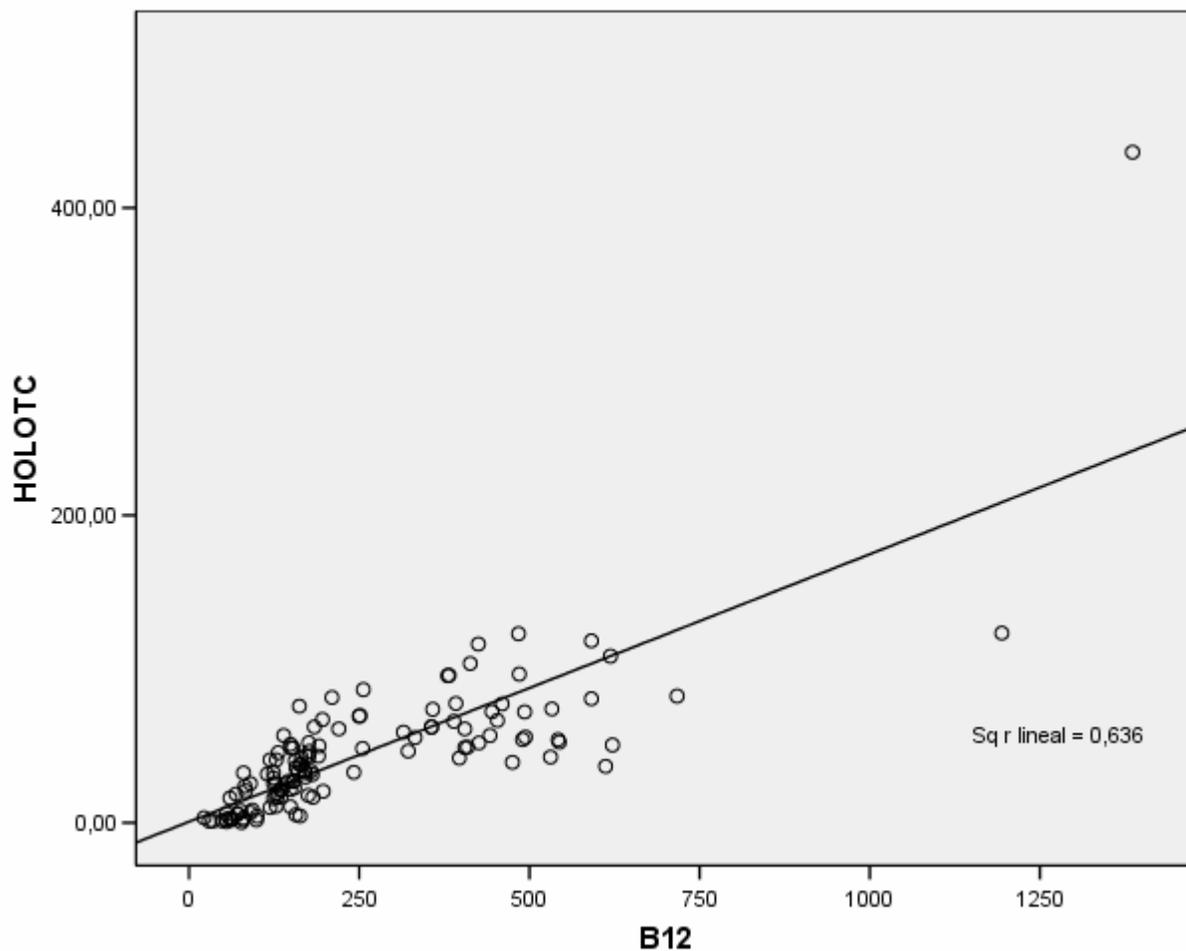
Box and whiskers plot HoloTc



Box and whiskers plot HoloTc



Regression analysis in controls + patients with low B12



Concordance or agreement study

HoloTc2 and MMA

Positive agreement: 67% (cases with MMA > 0.5 and HoloTc < 35)

Negative agreement: 77% (cases with MMA < 0.5 and HoloTc > 35)

Kappa = -0.42 (moderate)

HoloTc2 and Hcy

Positive agreement: 67%

Negative agreement: 60%

Kappa = -0.39 (low)

Hcy and MMA

Positive agreement: 86% (cases with MMA > 0.5 and Hcy > 17)

Negative agreement: 77% (cases with MMA < 0.5 and Hcy < 17)

Kappa = 0.63 (good)

This study was carried out using controls + low b12 cases

Concordance or agreement study

In low B12 cases

HoloTc was < 35 in 69% of cases

MMA > 0.5 in 56%

Hcy > 17 in 53%.

Conclusions

HoloTc is decreased in patients with low levels of vit B12

In folate deficiency the levels of HoloTc were decreased

HoloTc concordance (agreement) with Hcy and MMA was moderate.

In low B12 cases HoloTc was decreased in 27% and 28% of cases with normal MMA or Hcy, respectively.

Manejo de la anemia sub-aguda en Urgencias.

Introducción

**La sintomatología de la anemia dependerá:
el grado de anemia,
el tiempo de instauración
los mecanismos compensatorios.**

Anemia sub-aguda

Son la mayoría de las anemias.

La anemia ha tardado en establecerse más tiempo, el suficiente para poner en marcha los mecanismos compensadores.

La clínica dependerá de la adaptación a la anemia.

Personas con anemia, incluso importante, no tienen que recibir una transfusión necesariamente.

Evaluación de la anemia sub-aguda

Su lugar de estudio dependerá del tipo y estructura del hospital.

En los hospitales sin o con un escaso desarrollo del Hospital de Día, los enfermos se atienden en los servicios de Urgencias.

En los que tienen más desarrollado el Hospital de Día muchos de estos pacientes son derivados o dirigidos a esos servicios.

Su estudio consta de dos partes: **clínica y laboratorio.**

Manejo clínico de la anemia subaguda

1. Valoración hemodinámica.

Estable: no tratamiento inmediato.

Posible ingreso para investigar causa.

Inestable: tratamiento inmediato (transfusión).

Ingreso más o menos prolongado.

2. Valorar la transfusión de un paciente anémico.

Sub-aguda = meses.

Urgencias por otros motivos

Ser restrictivos.

3. Estudio etiológico.

4. Continuidad asistencial

Lo más importante es la valoración hemodinámica del paciente.

Indicaciones de transfusiones en las anemias sub-agudas

Situación clínica	Nivel de transfusión
Enfermedad cardiorespiratoria con síntomas de inestabilidad hemodinámica	Hb 90-100 g/l
Sangrante	Sangrado rápido. Clínica hemodinámica Puede ser necesario transfundir a 90- 100 g/l de Hb
Paciente estable	Según causa Rara vez es necesario con Hb > 70 g/l

Guía terapéutica de tratamiento de la AF en pacientes ingresados

Table 2 Proposed guidelines for iron replacement therapy in patients admitted to hospital

Scenario	Details	Examples	Treatment proposed
A. Urgent attention to haemoglobin	Life-threatening anaemia and/or presence of ongoing large volume blood loss	<ul style="list-style-type: none"> ● Severe anaemia ● Anaemia and heart failure ● Anaemia and unstable angina ● Acute on chronic blood loss 	Blood transfusion + subsequent iron replacement therapy as per scenario B
B. Semi-urgent iron repletion	Iron deficiency is of immediate relevance to the disease process or symptoms of presenting illness, and its correction likely to improve the clinical problem	<ul style="list-style-type: none"> ● Severe iron-deficiency anaemia ● Increased cardiac workload might be poorly tolerated, heart failure, ischaemic heart disease ● Ongoing loss of iron and/or poor iron absorption (inflammatory bowel disease, other chronic inflammatory or malignant conditions, chronic renal failure) ● Black stools unwanted (recent melena, require colonoscopy) ● Require surgery associated with potential blood loss 	i.v. iron
C. Non-urgent iron repletion	Incidental iron deficiency noted in patients with other conditions that would not be compromised by the presence of iron deficiency		Oral or i.v. iron according to individual situation (e.g., patient preference, efficiency of iron absorption)

Laboratorio en la anemia sub-aguda.

Fundamental: estudio diagnóstico de la anemia

La detección de anemia ferropénica sub-aguda genera en ocasiones transfusiones.

Estudio de anemia.

Antes de transfundir

Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda. Hospital Comarcal

Hospital de Antequera (Dr.Ruiz Arredondo).

Un 3,7% de los hemogramas de Urgencias eran compatibles con anemia ferropénica.

Un 64% de pacientes con Hb >70 g/d fueron transfundidos y un 74% de estos tenían antecedentes de ferropenia.

Sólo un 44% de los transfundidos con continuidad asistencial.

Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda. Hospital Comarcal

Diseño de un Plan de Ahorro de Sangre: Urgencias-Hematología.

Si: Anemia microcítica (Hb < 100 g/l):

Niveles de ferritina o niveles previos (histórico).

Casos con anemia ferropénica:

sin sangrado activo,

sin mala tolerancia clínica a la anemia

Protocolo de ahorro:

Infusión de Fe endovenoso (200 mg).

Pruebas básicas.

Consulta externa de Hematología (1 sem).

Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda. Hospital Comarcal

Resultados tras año y medio:

Continuidad asistencial.
Disminución de visitas a UCIAS
Ahorro 400 unidades.

SERVICIO	2005	2006	2007	% ACUMULADO
M. INTERNA	262	314	326	+24.4 %
URGENCIAS	633 66.877 9.5 por mil	518 72.460 7.1 por mil	442 69.126 6.4 por mil	-34.9 % Ahorro estimado en 384 unidades de CH en 2 años

anemia sub-aguda

**Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda.
Hospital de Día**

**Hospital terciario (Hospital de Sant Pau)
Hospitales de Día
Implantación de estudio de anemia.**

Al 90% de los pacientes con anemia se solicita un EA.

Evaluación en un mes de los estudios solicitados por UCIAS y por los Hospitales de Día

Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda. Hospital de Día

Total : 515 estudios de anemia solicitados/mes.

12 correspondían a UCIAS (2,3% del total).

81 a hospitales de día (16 % del total).

UCIAS:

92% con anemia (11 de 12)

Hb < 70 g/l en el 64%.

8-10 en un 18%.

7 de los 11 con AF

2 ATC

1 SMD

1 def B12.

Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda. Hospital de Día

Hospitales de Día:

47 con anemia (58% de los estudios).

57% H. Día Hemato-Oncología

25% H. Día MI-Cardiología.

Hb < 80 g/l en 6 (13%). 80-100 g/l en 13 (28%)

Diagnósticos:

AF: 43% de los casos

ATC: 14%.

A postQT: 15%

SMD: 7%.

IRC: 5%.

Déficit de B12 en 4%

Resto (MF, AA, hepatopatía, anemia post-cirugía, etc).

Manejo clínico diario con la anemia sub-aguda. Comentarios

Ambos protocolos con resultados importantes.

Acomodar protocolo al centro.

La anemia de los ancianos.

Introducción.

Estudios de prevalencia de la anemia, la población anciana está poco representada.

Sin embargo, es frecuente la anemia.

Su prevalencia exacta y sus consecuencias se han comenzado a estudiar en serio en los últimos años.

Se ha estimado los ancianos serán el 20% de la población en el 2050. Con un 5% de la población que sobrepase los 85 años.

Muchos de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía son ancianos.

Definiciones

OMS: 120 g/l mujeres y 130 g/l hombres
No siempre usados, criticados

OMS: Más de 60 años
No seguido universalmente.

Prevalencia estimada de anemia (1990-95).

	Países industrializados %	Países no-industrializados %
0-4 años	20	39
5-14 años	6	48
Embarazadas	23	52
Mujeres 15-59 años	10	42
Hombres 15-59 años	4	30
Ancianos (>60 años)	12	45

Prevalencia de la anemia en ancianos según el origen del reclutamiento.

	Hombres %	Mujeres %
Hospitalizados		
Inglaterra	51	41
Bélgica	61	39
Consultas externas		
Inglaterra	20	21
USA	15	13
USA	18	8,5
Institucionalizados*		
USA	47	46
Domicilio		
Inglaterra	5	7,6
Finlandia	8	3,3
Italia	9,5	8,8
USA (**)	4,5	3,9

* Promedio de 5 centros. En los hombres osciló entre un 34 y un 70% y en las mujeres entre un 23 y un 60% .

** Estudio NHANES-II (Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. Am J Clin Nutr 1984;39:437-45.

Prevalencia de la anemia en ancianos según la edad

	60-64 H-M	65-69 H-M	70-74 H-M	75-79 H-M	80-85 H-M	> 85 H-M
USA		11-9	13-13	19-13	29-17	45-15
Italia		9-4,5	6-8	9-9	15-11	24-16
USA			8-8	13-12	18-14	30-18
USA			8-8	13-12	18-14	67-37
USA*	12-6	17-7	17-8	22-7	33-12	46-41

* Anemia cuando Hb < 140 en hombres (H) y 120 g/l en mujeres (M)

Etiología según su procedencia

País	Noruega	Usa	Usa	Bélgica	Usa
Procedencia	Centro de salud	Hospital comarcal	Institución	Hospital	Hospital
N	72	618	60	174	68
ATC	47	22	13	35	14
AF	18	14	23	15	1
Insuficiencia Renal	18	1	10		
B12/Fol	1	1			9
Sangrado(cirugía)		33			4
SMD					
Hemodilución				5	
Hepatopatía		6			
Miscelánea		1	9		
Múltiple	36	2		28	53
No causa	14	17	45	17	17

La anemia de los ancianos.

En un **10-40%** en los que no se consigue obtener una causa de la anemia.

Es decir, al diagnóstico de “***anemia del anciano***” se llega por exclusión del resto de las causas.

La anemia del anciano es una anemia **muy moderada** y normocítica, sin características diagnósticas propias.

Los clínicos están obligados a asumir la existencia de una enfermedad subyacente causante de la anemia y buscarla, dado que al diagnóstico de anemia de los ancianos se llega **por exclusión**.

La anemia de los ancianos.

Mecanismos

1. **Causa no encontrada.** Patología renal o inflamación ocultas.
2. **Pseudoanemia.** Expansión del plasma. Estudios de los 50 y 60.
3. **Menores necesidades metabólicas.**
4. **Mecanismos fisiopatológicos.**
 - a. **Deficiencias funcionales de los hematíes.**
 - Susceptibilidad a la fagocitosis. R_c C3b del complemento
 - Otras células hemopoyéticas.
 - b. **La eritropoyesis de características especiales: “Reserva hemopoyética disminuida”**
 - Disminución moderada en BFU-E y CFU-E (stress)
 - En toda la hemopoyesis (CFU-GM y CD34+).
 - Respuesta normal a FC (CSF-GM, IL-3 o Epo).
 - Anomalías estroma medular (microambiente celular).
 - c. **Disminución de la Epo** y de otros factores (IGF-1).
 - d. **Malnutrición.** Relación con la disminución de vitaminas

La anemia en los ancianos. Su estudio

Estudio de anemia.

- . **Difícil diferenciar la AF de la ATC**
- . **Insuficiencia renal: valoración de la Epo y función renal.**
- . **Criterios muy sencillos:**
Descartar AF, ATC, déficit B12/folato, hemólisis, IR, sangrado agudo.
- . **Multifactorial**

Repercusiones de la anemia de los ancianos

Sólo recientemente se ha valorado la implicación de la anemia en la calidad de vida y en la supervivencia de los ancianos

- . Menor supervivencia
- . Menor capacidad física y movilidad
- . Peor supervivencia tras infarto de miocardio
- . Mayor riesgo de síndrome de fragilidad del anciano.
- . Mayor riesgo de demencia

Cáncer, infecciones.

Papel de la transfusión

Metabolismo B12/folato?