

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
USFQ

COLECCION DE CIENCIAS DE LA SALUD

**Caso Interactivo: Análisis clínico y molecular de una paciente
de 19 años con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria**

Análisis de Caso

Pablo Xavier Condo Espinel

Medicina

Trabajo de Titulación presentado como requisito para la
obtención del título de Médico

Quito, 02 de octubre de 2019

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
USFQ**

COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACION**

Caso Interactivo: Análisis clínico y molecular de una paciente de 19 años con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria

Pablo Xavier Condo Espinel

Calificación:

Nombre del Tutor:

Dr. Rafael Febres Cordero

Título académico:

Especialista en Hematología

Firma del Profesor:

Quito, 02 de octubre de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y Apellidos: Pablo Xavier Condo Espinel

Código: 00111851

Cédula de Identidad: 1716108871

Lugar y Fecha: Quito, 01 octubre del 2019

RESUMEN

El presente estudio de caso analiza el diagnóstico, manejo y evolución de una paciente atendida en el servicio de urgencias del Hospital de los Valles con diagnóstico definitivo de Esferocitosis Hereditaria complicada con colecistitis, diagnóstico sospechado por la clínica, estudios de laboratorio, e imagen, y confirmado mediante el estudio quirúrgico y anatómico-patológico. El caso es de especial importancia en primer lugar debido a la forma de la presentación inicial, pues permite establecer una lista de problemas de la paciente, que nos permite efectuar el diagnóstico diferencial de una ictericia y de una anemia asociada a dolor abdominal; de tal manera que pueda ser utilizado por estudiantes de la Escuela de Medicina, específicamente en el módulo de Hematología, como caso de enseñanza médica. En segundo lugar, permite una evaluación diagnóstica oportuna en la determinación de las posibles causas de anemia hemolítica, de tal manera que se permita establecer un manejo oportuno que reduzca la morbilidad y mortalidad, a una cifra ínfima con el tratamiento específico.

Palabras clave: Esferocitosis, Hereditaria, Anemia, Hemolítica, Ictericia, Colecistitis, Vacunación, Esplenectomía, Antibióticoterapia.

ABSTRACT

The present case study analyzes the diagnosis, management and evolution of a patient admitted to the emergency department of the “Hospital de los Valles” with a definitive diagnosis of Hereditary Spherocytosis complicated with cholecystitis, as suspected by the clinical presentation, laboratory studies, and image studies, and confirmed by the surgical study and anatomo-pathological study. The case is of special interest first because of the initial clinical presentation, as it allows to make a list of problems at admission that lead us to make the differential diagnosis of jaundice and anemia associated with abdominal pain; so it may be used by students of the School of Medicine, specifically in the Hematology module, as a clinical case for medical education. Secondly, it allows a timely diagnostic evaluation in the determination of the possible causes of hemolytic anemia, in order to establish an opportune management that reduces the morbidity and mortality to a negligible amount with the appropriate treatment.

Key words: Spherocytosis, Hereditary, Anemia, Hemolytic, Jaundice, Cholecystitis, Vaccination, Splenectomy, Antibiotic Therapy.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	9
1. Objetivos	11
2. Historia clínica (15/05/2019)	11
3. Lista Inicial de Problemas	15
4. Lista Inicial de Hipótesis Diagnósticas.....	15
5. Indicaciones de Ingreso (17/02/2019)	15
6. Discusión teórica: Anemia	16
7. Exámenes de Laboratorio (17/02/2019)	25
8. Estudios de Imagen	28
9. Evolución (17/02/2019).....	29
10. Discusión teórica manejo inicial	29
11. Lista complementaria de problemas	30
12. Lista complementaria de hipótesis diagnóstica	30
13. Pertinentes Negativos de Anemias Hemolíticas.....	31
14. Discusión teórica. Anemia Hemolítica	31
15. Discusión teórica: Membranopatías.....	34
16. Algoritmo diagnóstico de membranopatías del eritrocito	37
17. Exámenes de Laboratorio (18/02/2019)	39
18. Lista final de problemas.....	41
19. Lista final de Hipótesis diagnóstica	41
20. Pertinentes Negativos de Anemias Hemolíticas.....	42
21. Discusión teórica: Esferocitosis Hereditaria.....	42
22. Evolución (18/02/2019)	55
23. Discusión Teórica: Manejo en servicio de cirugía	57
24. Cirugía (19/02/2019)	60
25. Informe histopatológico	62
26. Discusión Teórica: Manejo Quirúrgico	63
27. Evolución Post-quirúrgica (19/02/2019).....	67
29. Evolución Post-quirúrgica (20/02/2019).....	69
30. Evolución Postquirúrgica (21/02/2019)	70
31. Evolución Postquirúrgica (22/02/2019)	72
32. Discusión teórica: Manejo Post-Quirúrgico	73
33. Discusión Teórica: Manejo y educación a largo plazo	76
34. Análisis respecto al manejo del caso	78
Referencias.....	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Valores Normales hemoglobina, hematocrito, y conteo de eritrocitos con variables de género y altitud.....	17
Tabla 2 - Signos y Síntomas que conforman el Síndrome Anémico.....	20
Tabla 3 - Morfología de los eritrocitos.....	23
Tabla 4 - Desordenes heredados de la membrana celular del glóbulo rojo.....	37
Tabla 5 - Características moleculares y clínicas de la esferocitosis hereditaria asociado a sus diferentes componentes.....	45
Tabla 6 - Presentación clínica de Esferocitosis Hereditaria (HS), según edad y severidad clínica.....	50
Tabla 7 - Vacunas requeridas pre-esplenectomía con su nombre	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de las clasificaciones morfológica y fisiopatológica de los tipos de anemia.....	18
Figura 2 - Esquema de la membrana y citoesqueleto del eritrocito.....	35
Figura 3: Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial de anemias hemolíticas debido a defectos de la membrana del eritrocito.....	38
Figura 4 - Fisiopatología de la destrucción eritrocitaria.....	46
Figura 5 - Pedigrí con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria.....	81

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Ecografía de Vesícula.....	28
Imagen 2: Ecografía de Bazo.....	28
Imagen 3: Frotis en sangre periférica	40
Imagen 4: Resultado de prueba de fragilidad osmótica.....	41
Imagen 5: Colangiografía Transoperatoria.....	61
Imagen 6: Patología Macroscópica de Vesícula biliar y Bazo.....	61
Imagen 7: Microscopia de vesícula biliar.....	62
Imagen 8: Microscopia de Bazo.....	62

INTRODUCCIÓN

La Esferocitosis Hereditaria (HS) o enfermedad de Minkowski-Chauffard es una anemia hemolítica intrínseca en la cual existen defectos cualitativos o cuantitativos de algunas proteínas de la membrana eritrocitaria (espectrina, ankirina, proteína 4.2, banda 3), lo que lleva a una formación de hematíes de forma esférica, osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015).

El concepto de destrucción prematura de eritrocitos como un proceso patológico fue sugerido por primera vez en 1871 por Vanlair y Masius al describir una paciente con ictericia y marcada esplenomegalia que presentaba ataques recurrentes de dolor abdominal agudo, la madre y la hermana presentaban sintomatología similar. Si bien los autores no mencionaron la anemia, ni plantearon el concepto de hemólisis como un proceso patológico, el valor de esta publicación residió en la descripción de la presencia de pequeños glóbulos rojos esféricos que denominaron microcitos, aunque postularon dos mecanismos diferentes para la ictericia clínica tanto de origen hepático como de origen hemático no se les prestó la atención merecida (Petz & Garratty, 2004), Hayem, en 1898, mostró que la ictericia asociada a la anemia hemolítica era diferente a la secundaria a procesos hepáticos sin embargo la describió como “ictericia esplenomegálica infecciosa crónica” (Petz & Garratty, 2004), Fue Minkowski en 1900 quien asoció la anemia con la urobilinuria y la esplenomegalia, y postuló que la destrucción de los eritrocitos era atribuible a lesiones en el bazo. A él se le atribuye el haber reconocido la ictericia como un proceso asociado a la anemia hemolítica (Petz & Garratty, 2004). Chauffard, en la primera década del siglo XX, describió la prueba de fragilidad osmótica que le permitió observar que los eritrocitos de pacientes con ictericia congénita hemolizaban en soluciones salinas hipotónicas, mientras que los eritrocitos de individuos normales no lo

hacían (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015). Las observaciones de ambos autores llevaron a que posteriormente y durante muchos años, la (ESH) fuera denominada como “Enfermedad de Minkowski – Chauffard”. (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015).

La (ESH) tiene una condición de herencia autosómica dominante en el 75% de los casos con mutaciones en los siguientes genes (ANK 1, SPTB y SLC4A1), y en 25% de los casos presenta un mecanismo de herencia de novo y autosómica recesiva en mutaciones en los siguientes genes (SPTA1 y EPB42) (Narla & Mohandas, 2017).

La presentación clínica es muy variada y puede diagnosticarse a cualquier edad desde la presentación intra-útero que se manifiesta como un hidrops fetal hasta casos reportados en la novena década de la vida. (Friedman, Williams , & Van Hook , 1988), los síntomas y signos más característicos pueden incluir ictericia, esplenomegalia y anemia; estos síntomas pueden exacerbarse y causar episodios de anemia hemolítica y crisis hiperhemólíticas las cuales se deben en su mayoría a infecciones virales. La ESH puede incluso ser un hallazgo fortuito en personas asintomáticas. (Bolton Mags & Kling, 2006).

Sorprendentemente existe poca información disponible respecto al desenlace de la enfermedad a largo plazo, la mayoría de los casos tras el tratamiento evolucionan de manera favorable y las complicaciones son raras sobre todo las relacionadas con el ámbito infeccioso. (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

CASO CLÍNICO PARA ENSEÑANZA MÉDICA

1. Objetivos

- Objetivo general.
 - Entender y profundizar el conocimiento de las anemias hemolíticas intrínsecas específicamente la Esferocitosis Hereditaria.
- Objetivos específicos.
 - Establecer el algoritmo diagnóstico de una Esferocitosis Hereditaria
 - Realizar el diagnóstico diferencial de anemia, específicamente de los tipos de Anemia Hemolítica.
 - Evidenciar la importancia de un diagnóstico y el correcto manejo inmediato en esta patología.

2. Historia clínica (15/05/2019)

Servicio de Urgencias

a. Anamnesis.

Paciente femenina de 19 años de ascendencia japonesa. Nacida y residente en Quito, soltera, sin religión en específico, de lateralidad diestra, estudiante universitaria, tipo de sangre O+, niega transfusiones en el pasado.

Alergias:

- No refiere.

Antecedentes Patológicos Personales:

- No refiere.

Antecedentes Familiares:

- Hermano menor: Esferocitosis Hereditaria
- Abuela Materna: Cáncer de Colon
- Tía materna: Cáncer de Seno
- No se tiene más información de parientes diagnosticados con Esferocitosis Hereditaria

Antecedentes Quirúrgicos:

- No refiere

Antecedentes Gineco-Obstétrico:

- Menarquia: 14 años
- FUM: 04/02/2019, ciclos irregulares, duran 3-4 días
- Anticonceptivos Orales: No refiere
- G0P0C0A0 HV:0

Hábitos:

- Tabaco: No
- Alcohol: Ocasionalmente sin llegar a estado de embriaguez
- Drogas: No
- Alimentación: 5 veces al día, sin restricción de comidas.
- Ejercicio: No
- Micción: 5 veces al día
- Deposición: 1 vez al día

Motivo de Consulta:

- Dolor Abdominal
- Ictericia

Enfermedad Actual:

Paciente acude a emergencia por historia de varios años de dolor abdominal difuso e ictericia sin causa aparente, actualmente el dolor abdominal es mucho más intenso, EVA 10/10, se ubica a nivel de epigastrio con irradiación a hipocondrio derecho y hombro derecho de 4 horas de evolución, acompañado con vómito por 6 ocasiones de contenido alimenticio, también menciona mareo, cefalea holocraneana y alza térmica no cuantificada por una ocasión.

Revisión Actual de Sistemas:

General	<i>Hiporexia</i>
	<i>Fiebre no cuantificada</i>
	<i>Astenia</i>
Piel	<i>Ictericia</i>
	<i>Palidez</i>
Cabeza	<i>Cefalea holocraneana</i>
	<i>Mareo</i>
Ojos	<i>No refiere síntomas</i>
Oídos	<i>No refiere síntomas</i>
Nariz	<i>No refiere síntomas</i>
Boca y Garganta	<i>No refiere síntomas</i>
Respiratorio	<i>No refiere síntomas</i>
Cardio-vascular	<i>Dolor torácico localizado en borde costal izquierdo</i>
Gastro-intestinal	<i>Dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho.</i>
	<i>Nausea</i>
	<i>Vómito</i>
Génito - Urinario	<i>No refiere síntomas</i>
Ginecológico	<i>No refiere síntomas</i>
Endocrino	<i>No refiere síntomas</i>

Musculo - esquelético	<i>Artralgias</i>
	<i>Mialgias</i>
Neuropsiquiátrico	<i>No refiere síntomas</i>

b. Examen Físico.

Signos Vitales:

TA: 106/66, FC: 106/min, FR: 22/min, T: 37,7 °C Axilar, SO₂: 94% AA.

Apariencia General: Paciente febril, despierta, consciente, orientada en tiempo, espacio y persona.

Piel: Elástica, Presencia de ictérica flavínica generalizada.

Cabeza: Normo-cefálica, Cuero cabelludo de implantación normal, no signos de dimorfismo.

Ojos: Escleras ictéricas, conjuntivas pálidas, pupilas isocóricas normo reactivas, mucosas secas.

Nariz: Fosas nasales permeables.

Boca y ORF: Mucosas orales secas, presencia de todas las piezas dentales, tinte ictérico en frenillo y paladar duro, orofaringe no congestiva ni supurativa.

Cuello: No rigidez nual, no ingurgitación yugular, no adenopatías cervicales, no soplos carotídeos, no tiromegalias.

Cardiopulmonar: Tórax expansible, simétrico, ruidos cardíacos rítmicos, normofonéticos, no soplos, no galopes cardíacos; murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares, no ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Suave, depresible, doloroso a la palpación profunda en epigastrio, signo de Murphy positivo. Ruidos hidro-aéreos positivos, bazo palpable por debajo de reborde costal izquierdo, no signos de hepatomegalia a la palpación ni a la percusión.

Extremidades: No edema, pulsos periféricos simétricos, regulares, llenado capilar de 2 segundos.

Neurológicos: Glasgow 15/15, no signos de focalidad neurológica, pares craneales conservados, reflejos tendinosos presentes en 3+, Sensitivo-motor conservado.

3. Lista Inicial de Problemas

Paciente Femenina de 19 años

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1		Ascendencia Japonesa	P	
2		Hermano diagnosticado con esferocitosis hereditaria	P	IV
3	Varios años atrás	Dolor Abdominal Difuso	A	
4		Ictericia	A	I
5	4 horas previas al ingreso	Dolor Abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho	A	II
6		Cefalea holocraneana	A	
7		Mareo	A	
8		Palidez generalizada	A	
9		Vómito	A	
10	Ingreso 17/02/19	Fiebre	A	III
11		Taquicardia	A	

4. Lista Inicial de Hipótesis Diagnósticas

#	Diagnóstico	Problemas
1	Anemia	2,4,6,7,8
1.1	Anemia Hemolítica	2,4,10
1.2	Anemia no Hemolítica	6,7,8
2	Colangitis	4,5,10
3	Hepatitis Viral Aguda	4,5,6,9,10
4	Colecistitis	5,9

5. Indicaciones de Ingreso (17/02/2019)

- 1) NPO
- 2) Control de signos vitales / Control de ingesta – excreta / Curva Febril.
- 3) Reposo Relativo

4) SS 0.9% 1000CC IV A 125 cc/h

5) Control de Algesia y Pirexia

6) Exámenes a realizar

a. Laboratorios

- Sangre: Biometría Hemática con Reticulocitos, Química Sanguínea, Función Renal, Electrolitos, Función Hepática, Función Pancreática Exocrina, Marcadores Inflamatorios, Tipificación sanguínea, Coombs Directo.
- Orina: Físico Químico de orina y Gram gota fresca.

b. Imagen

- Ecografía abdominal superior

6. Discusión teórica: Anemia

a. Definición.

La anemia se define como una disminución de la concentración de hemoglobina, hematocrito, o conteo de eritrocitos por debajo de 2 desviaciones estándar la media para edad y género del paciente, lo que causa una capacidad inadecuada de transporte de oxígeno en la sangre e insuficiencia de este para satisfacer las necesidades del organismo a parte de la edad y género, las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la altitud sobre el nivel del mar, a la que vive la persona, el tabaquismo y durante las diferentes etapas del embarazo. (Organización Mundial de la Salud, 2011). El límite inferior aceptado mundialmente de hemoglobina es de 13 mg/dl para hombres y de 12 mg/dl para mujeres no embarazadas, debajo de estos niveles se considera que la persona padece anemia (Organización Mundial de la Salud, 2011). En la siguiente tabla se resumen los niveles normales de hemoglobina, hematocrito, y conteo de eritrocitos para hombres y mujeres tanto a nivel del mar como a una altitud de 2800 metros sobre el nivel del mar, a la cual se encuentra la ciudad de Quito.

	Valores de Hemoglobina (mg/dl)		Valores de Hematocrito (%)		Conteo de Eritrocitos (x 10 ³ /mm ³)	
	Nivel del Mar *	2800 metros (Quito)**	Nivel del Mar*	2800 metros (Quito)**	Nivel del Mar*	2800 metros (Quito)**
Varones	15 +/- 2	16.7 +/- 1.8	47 +/- 7	48 +/- 5	5400 +/- 700	5465 +/- 590
Mujeres	14 +/- 2	14.5 +/- 1.8	42 +/- 5	42 +/- 5	4800 +/- 600	4845 +/- 580

Tabla 1. Valores Normales hemoglobina, hematocrito, y conteo de eritrocitos con variables de género y altitud. * (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006); ** (Saenz Flor , Narvaez, & Cruz, 2009).

b. Etiología y Clasificación.

En el mundo la principal causa de anemia es la Anemia Ferropénica o por deficiencia de hierro sin embargo en adultos la principal causa de anemia corresponde a sangrado, y se sugiere considerar una causa congénita en pacientes con historial personal o familiar existente (Papadakis & McPhee, 2019). La Anemia se clasifica en base a la fisiopatología, relacionada con la capacidad eritropoyética de la médula ósea en la producción de reticulocitos, las causas de una producción aumentada de los mismos pueden ser por: Una pérdida aguda de sangre, reemplazo reciente de un nutriente eritropoyético o una disminución en la supervivencia del eritrocito (ej. Hemólisis) con un porcentaje de producción mayor de 2%. Las causas de una producción disminuida de los reticulocitos se dan por: Un problema de producción central o por deficiencia de nutrientes con un porcentaje de producción menor del 2%.

Otra clasificación se basa en la morfología del eritrocito tomando como referencia el Volumen Corpuscular Medio (VCM) (Papadakis & McPhee, 2019). Se lo clasifica en:

- Normocítica: VCM 80 – 100 fL

- Microcítica: VCM < 80 fL
- Macroscítica: VCM > 100 fL

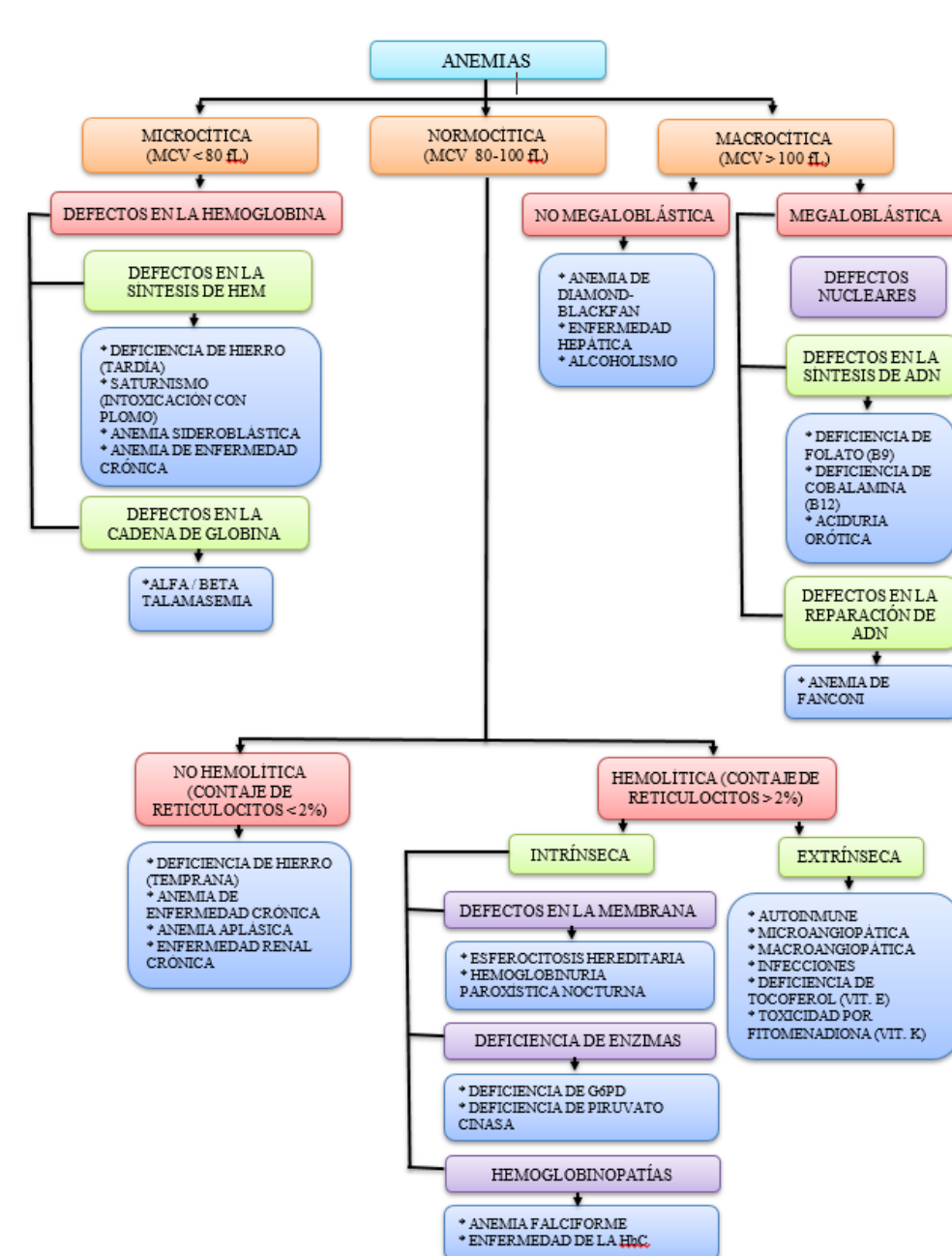


Figura 1. Esquema de las clasificaciones morfológica y fisiopatológica de los tipos de anemia.

Según el Índice de Producción Reticulocitaria (IPR) se puede clasificar fisiopatológicamente a la anemia en:

- Regenerativa: IPR > 2
- Arregenerativa: IPR < 0.8

El Índice de Producción Reticulocitaria, (IPR) se obtiene a partir del recuento de reticulocitos corregido en dos ocasiones. La primera corrección ajusta el recuento de reticulocitos según el número reducido de eritrocitos circulantes, es decir la intensidad de la anemia, obteniendo el porcentaje de reticulocitos corregido. La segunda corrección reajusta el porcentaje de reticulocitos corregidos tomando en cuenta los días de maduración del eritrocito, para lo cual se utiliza el hematocrito. Esta segunda corrección nos permite obtener un IPR cuyo valor normal oscila entre 0.8 y 1.2. Para decir que una anemia es regenerativa el IPR debe aumentar a más del doble puesto que en situaciones de pérdida de eritrocitos la médula ósea acelera la producción de reticulocitos. Es por esto que el IPR debe ser mayor a 2 para calificarla como regenerativa y no solo mayor de 1.2 (Jameson, y otros, 2019).

c. **Presentación Clínica.**

Los signos y síntomas inducidos por la anemia dependen del grado de anemia así mismo dependen del grado de demanda de oxígeno de cada persona, Los síntomas son mucho menos notorios en una persona en quien la anemia evoluciona lentamente debido a que hay mayor tiempo para la regulación homeostática y por tanto reajustar las demandas de oxígeno necesarias según la capacidad de transporte de los eritrocitos. Las manifestaciones clínicas secundarias a la anemia forman parte del síndrome anémico el cual puede categorizarse en base a los órganos y sistemas que se encuentran involucrados debido a la disminución ya sea de la hemoglobina, el hematocrito o el conteo de eritrocitos.

Síndrome anémico

Síntomas generales

- Astenia
- Fatiga
- Intolerancia al esfuerzo
- Shock

<i>Manifestaciones Cutáneas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Palidez • Ictericia
<i>Manifestaciones Mucosas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Palidez de conjuntivas, paladar
<i>Manifestaciones Cardiovasculares</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Palpitaciones • Soplo funcional
<i>Manifestaciones Neurológicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Alteraciones Visuales • Alteraciones Conductuales • Insomnio
<i>Manifestaciones Ginecológicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea
<i>Manifestaciones Digestivas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Constipación • Organomegalias
<i>Manifestaciones Renales y Genitourinarias</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Hematuria

Tabla 2. Signos y Síntomas que conforman el Síndrome Anémico Tomado de (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006)

Ciertas manifestaciones clínicas pueden ayudarnos a establecer una etiología específica de la anemia y su aparición nos debe llevar a confirmar o descartar un trastorno. Por ejemplo, la pica o la pagofagia (necesidad impulsiva de comer hielo), pueden ser síntomas característicos de una Anemia Ferropénica, al igual que el desarrollo de coiloniquia (uñas anormalmente delgadas en forma de cuchara) y disfagia la cual puede hacer suponer un síndrome de Plummer-Vinson el cual se caracteriza por formación de redes esofágicas y se observa en una deficiencia de hierro severa. (Papadakis & McPhee, 2019).

Las manifestaciones neurológicas tienden a ser características de una Anemia Megaloblástica, ya sea por déficit de vitamina B12 en la dieta, infección parasitaria o por causa de autoanticuerpos contra células parietales (Anemia Perniciosa), los síntomas empiezan a nivel de nervios periféricos, los pacientes tienden a cursar con parestesias, para luego extenderse a la columnas posteriores de la médula espinal y causar dificultades

en el balance, la fuerza y alteraciones en la propiocepción, (que hace que los pacientes refieran la sensación de pisar sobre algodón al caminar), en casos extremos puede haber alteraciones de la función cerebral causando demencia y trastornos neuro-psiquiátricos (Papadakis & McPhee, 2019).

Síntomas de fatiga y debilidad junto con aumento en la incidencia de infecciones bacterianas, presencia de sangrados en mucosas, y petequias o púrpuras en la piel hacen sugerente el diagnóstico de una Anemia Aplástica (Papadakis & McPhee, 2019).

La presencia de hematuria, ictericia, y organomegalias son manifestaciones que nos deben llevar a pensar en un proceso de Anemia Hemolítica ya sea extrínseca (causas externas al eritrocito) o intrínsecas (por defectos internos del eritrocito) (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006).

d. Trabajo Diagnóstico Inicial

El examen imperativo a solicitar ante la sospecha de una Anemia es la **Biometría Hemática** que debe incluir al menos lo siguiente:

- Hemoglobina
- Hematocrito
- Recuento leucocitario y su fórmula diferencial

Con un valor de hemoglobina o de hematocrito por debajo de los parámetros aceptables ajustando a las variables expuestas, obtendremos el diagnóstico de Anemia (Jameson, y otros, 2019). Más aún la mayoría de equipos actualmente pueden determinar:

- Volumen Corpuscular Medio (VCM)
- Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)

Estos parámetros nos orientan hacia el diagnóstico etiológico de la Anemia, teniendo desde un inicio la dirección correcta de la probable causa. De esa manera se podrá diferenciar una Anemia Microcítica Hipocrómica la cual puede ser debida a una deficiencia de hierro o en casos más raros debido a intoxicaciones por metales como el plomo, una enfermedad crónica, o defectos intrínsecos como una Talasemia. (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006).

También se puede encontrar una variante Macrocítica en la cual se deberá diferenciar si el problema es debido a una deficiencia de nutrientes como la vitamina B12 y B9 ya sea por ingesta o infección parasitaria, una intoxicación crónica o existe un problema con asociación sindrómica, este último por lo general se manifiesta en etapas tempranas de la vida (Le & Bhushan, 2018), Para su diferenciación es fundamental solicitar los niveles séricos de vitamina B12. Más aún si hay déficit es Cobalamina (Vitamina B12), se debe investigar la causa de este déficit y determinar si existe un problema en cuanto a la cantidad de consumo de vitamina B12 o hay problemas de absorción en el tracto gastrointestinal (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006).

El diagnóstico se vuelve más complejo en el caso de una Anemia Normocítica Normocrómica, en la cual es obligado el estudio de Reticulocitos dado que eso nos ayudará a diferenciar una anemia regenerativa y una arregenerativa y a partir de este punto establecer el diagnóstico diferencial en base a:


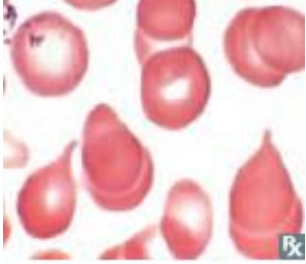
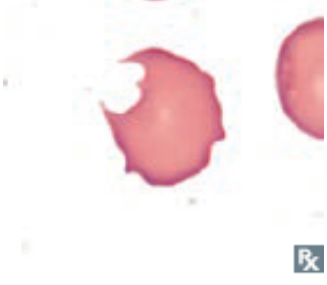
- Conteo de Reticulocitos
- Cálculo del Índice de Producción Reticulocitaria

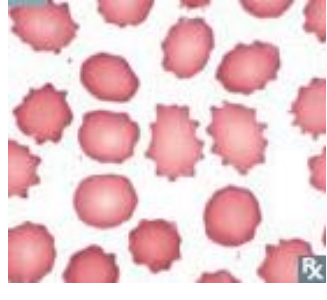

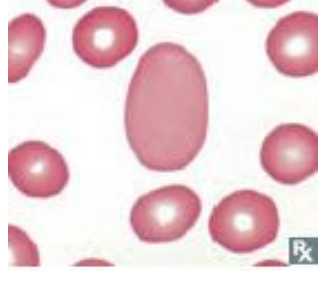
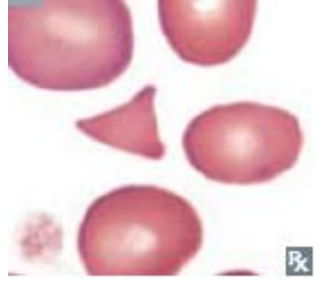
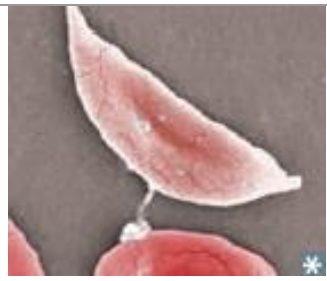

En el caso de encontrar un IPR elevado (anemia regenerativa), se debe tener en cuenta como causa probable la pérdida aguda de sangre o la hemólisis, esta última será confirmada con las siguientes pruebas:

- Bilirrubinas (total, directa e indirecta)
- LDH

Si se trata de esta última el diagnóstico diferencial se vuelve más difícil, pues incluye una gran cantidad de patologías que nos obligan a solicitar estudios menos disponibles, más costosos y más complejos, y que requieren de laboratorios especializados para su obtención (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006). En estos casos el frotis de sangre periférica permitirá observar las alteraciones morfológicas específicas de cada patología, lo que nos podría auxiliar en el diagnóstico etiológico de la anemia hemolítica.

A continuación, se muestran las posibles morfologías de los eritrocitos en sangre periférica relacionados con los diferentes tipos de anemia.

Forma del Eritrocito	Microscopio	Patología Asociada
<i>Puntuado Basofílico</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Anemias Sideroblásticas (Intoxicación por plomo, Síndromes mielodisplásicos). • Talasemias.
<i>Dacriocito</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Infiltración a la Médula ósea • Talasemias.
<i>Degmacito</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Dehidrogenasa. (Enzimopatía).

<i>Equinocitos</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de Piruvato Kinasa (Enzimopatía). • Enfermedad renal o hepática en estadio terminal.
<i>Eliptocitos</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Eliptocitosis Hereditaria (Membranopatía).
<i>Macro-Ovalocitos</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Anemia Megaloblástica
<i>Esquistocitos</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Anemias Hemolíticas Microangiopáticas (CID, PTT, SHU, Síndrome de Hellp, hemólisis mecánica).
<i>Drepanocito</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Anemia Drepanocítica (Hemoglobinopatía).
<i>Esferocitos</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Esferocitosis Hereditaria (Membranopatía).

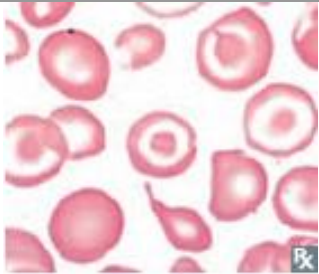
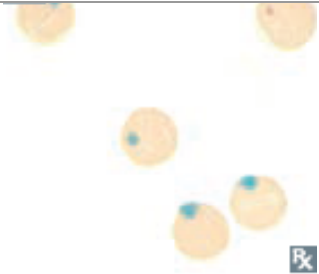

<i>Células Blanco</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de la Hemoglobina C. • Asplenia • Enfermedad Hepática • Talasemia (Hemoglobinopatía).
<i>Cuerpos de Heinz</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Dehidrogenasa. (Enzimopatía).
<i>Cuerpos de Howell-Jolly</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Hiposplenia Funcional • Asplenia

Tabla 3: Morfología de los eritrocitos acorde con la probable patología asociada. Tomado de (Le & Bhushan, 2018).

7. Exámenes de Laboratorio (17/02/2019)

Biometría Hemática **Valor de la paciente** **Valor referencia (HDLV)**

LEUCOCITOS	5250	4800-10500/ uL
NEUTRÓFILOS	2011	1700-7400 /uL
LINFOCITOS	2609	940-4080 /uL
HB	7.5	12-16 g/dl
HCTO	23.5	37-47 %
VCM	91.8	78-99 fL
HBM	29.3	27-33 g/dl
CHBM	36.9	32-36 g/dl
PLAQUETAS	191000	150000-400000 /uL

Química Sanguínea	Valor de la paciente	Valor referencia (HDLV)
AST	69	15-37 u/l
ALT	38	10-36 u/l
LIPASA	93	23-300 u/l
AMILASA	74	30-110 u/l
BILIRRUBINA TOTAL	8.98	0,2-1,3 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA	0,13	0,2-0,7 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA	8,35	0,1-0,3 mg/dl
PCR	14.3	0-10 mg/dl
TIPIFICACIÓN SANGUÍNEA	O+	
COOMBS DIRECTO	NEGATIVO	

Química Sanguínea

GLUCOSA	105	60-100 mg/dl
ÚREA	34.9	10-40 mg/dl
CREA	0,7	0,6-1,2 mg/dl
BUN	16	10-20 mg/dl

Electrolitos

	Valor de la paciente	Valor referencia (HDLV)
NA	135	135-145 meq/L
K	3.8	3,5-5 meq/L

Complementarios	Valor de la paciente	Valor referencia (HDLV)
LDH	1410	313-618 U/L
RETICULOCITOS	9.68	0,2-2,2 %
Tiempos de coagulación	Valor de la paciente	Valor referencia (HDLV)
TP	11,6	9,9-11,8 s
INR	1,1	0,8-1,2
TTP	38,3	23,4-36,2

Urianálisis**Valor de la Paciente**

ASPECTO	Ligero turbio, amarillo intenso
DENSIDAD	1.025
PH	6.5
LEUCOESTERASA	+
NITRITOS	Negativo
PROTEÍNAS	Negativo
GLUCOSA	Negativo
UROBILINÓGENO	++
BILIRRUBINAS	+
SANGRE	Negativo
PICOCITOS	6-10/campo
HEMATIES	2-4/ campo
BACTERIAS	+

Gram gota fresca

BACILOS GRAM NEGATIVOS	1-2/CAMPO
BACILOS GRAM POSITIVOS	2-4/CAMPO

8. Estudios de Imagen

Ecografía de abdomen

Informe:

- Hígado y vena porta sin patología.
- Vías biliares intra y extra hepáticas de calibre normal. Colédoco mide 5.2mm.
- Vesícula biliar con buena repleción, de paredes delgadas, con volumen de 35cc, con barro biliar en su interior que ocupa un 20%.
- Riñones sin patología observable.
- Páncreas sin patología evidente.
- Bazo con incremento de su tamaño, 14,8 x 9,5 x 6,5mm, con volumen aproximado de 487cc.

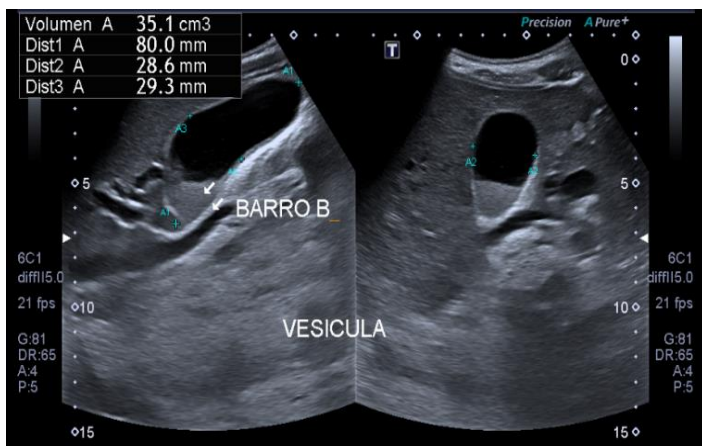


Imagen 1: Ecografía de Vesícula

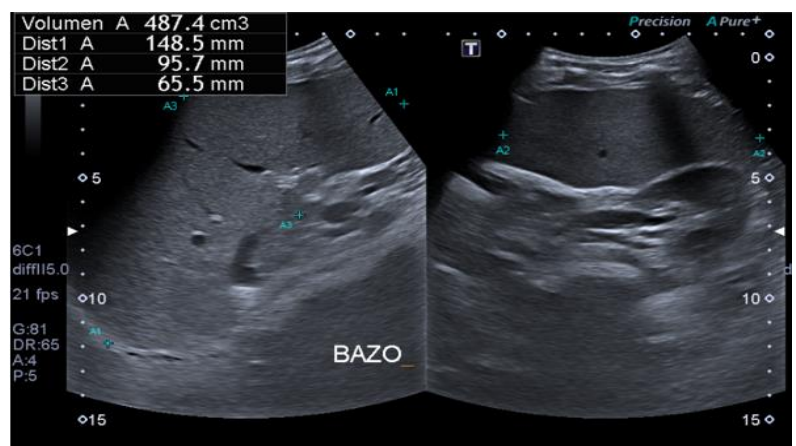


Imagen 2: Ecografía de Bazo

9. Evolución (17/02/2019)

Se obtienen los resultados de los exámenes solicitados con lo cual se indica:

1. Hospitalización
2. NPO
3. Control de signos vitales
4. Control de ingesta y excreta y curva febril
5. Actividad ambulatoria
6. Transfusión de 2 paquetes globulares
7. Hidratación intravenosa
8. Control de analgesia y pirexia
9. Exámenes de control el día siguiente
 - Biometría Hemática
 - Frotis en Sangre periférica
 - Prueba de Fragilidad Osmótica

10. Discusión teórica manejo inicial

a. Criterios para transfusión de concentrados de glóbulos rojos

La Asociación Americana de Hematología publicó en 2012 las guías de práctica clínica para la transfusión de concentrados de glóbulos rojos (CGR). Se define que una unidad de CGR eleva la hemoglobina en aproximadamente 1 d/dl y el hematocrito en 3%. (Carson & etal, 2016).

Las recomendaciones para transfusión en adultos son las siguientes:

- Pacientes hospitalizados (Hemodinamicamente estables) y en UCI: $Hb \leq 7$ g/dl
(Recomendación fuerte; Moderada calidad de evidencia) (Carson & etal, 2016)

- Pacientes en cirugía ortopédica, cirugía cardíaca y aquellos con una enfermedad cardiovascular persistente: Hb \leq 8 g/dl dl (Recomendación fuerte; Moderada calidad de evidencia) (Carson & etal, 2016)
- Todos los pacientes, incluidos neonatos, pueden recibir CGR en cualquier periodo en vez de limitar la transfusión de solamente plasma fresco almacenado por menos de 10 días (Recomendación fuerte; Moderada calidad de evidencia) (Carson & etal, 2016).

11. Lista complementaria de problemas

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	Hospitalización (17/02/2019)	Anemia normocítica - normocrómica severa	A	I
2		Reticulocitosis	A	II
3		Hiperbilirrubinemia Indirecta	A	II
4		Coombs directo negativo	A	
5		LDH elevado	A	
6		Esplenomegalia	A	II
7		Barro Biliar	A	III

12. Lista complementaria de hipótesis diagnóstica

#	Diagnóstico	Problemas
1	Anemia Hemolítica Intrínseca	
1.1	Membranopatía	1-7
1.2	Enzimopatía	1,2,3,4,5,6
1.3	Hemoglobinopatía	1,2,3,4,5,6
2	Anemia Hemolítica Extrínseca	
2.1	Macroangiopática	1,2,3,4,5
2.2	Microangiopática	1,2,3,4,5
2.3	Infecciosa	1,2,3,4,5
2.4	Autoinmune	1,2,3,5

13. Pertinentes Negativos de Anemias Hemolíticas

Hallazgos	Diagnósticos Excluyentes	Diagnósticos Incluyentes
Leucocitos normales no foco infeccioso	Infecciosa	Membranopatía Enzimopatía Hemoglobinopatía Microangiopática Macroangiopática Autoinmune
Coombs directo negativo	Enfermedad autoinmune	Membranopatía Enzimopatía Hemoglobinopatía Microangiopática Macroangiopática
Tiempos de coagulación normales y función renal conservada	Microangiopática Macroangiopática	Membranopatía Enzimopatía Hemoglobinopatía

14. Discusión teórica. Anemia Hemolítica

a) Definición

Las anemias hemolíticas son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas en las cuales la supervivencia de los glóbulos rojos está reducida, ya sea episódicamente o continuamente. En este tipo de desorden la médula tiene la habilidad de incrementar la producción eritroide en respuesta de la hemólisis periférica. Los desórdenes hemolíticos son generalmente clasificados acorde a donde está el defecto ya sea algo intrínseco de la célula roja o factores externos que causen daño al eritrocito. Dentro de los defectos intrínsecos existen anomalías en los componentes del glóbulo rojo esto incluye, la membrana, el sistema enzimático, y la hemoglobina; la mayoría de estos desórdenes tienden a ser heredados. La anemia hemolítica debido a factores externos representa problemas en inmunidad, desordenes macro y microangiopáticos, e infecciones que atacan y alteran la estructura y funcionamiento del eritrocito. (Papadakis & McPhee, 2019).

b) Etiología y clasificación

En el siguiente esquema se representa las causas más características y se realiza una clasificación adaptada de las anemias hemolíticas, (Le & Bhushan, 2018). (Sans Sabrafen , Vives Corrons, & Besses, 2006) (Papadakis & McPhee, 2019).

- Anemia Hemolítica
 - Intrínsecas (Problemas del eritrocito)
 - Hereditarias
 - *Hemoglobinopatias*
 - Anemia de Células Falciformes (HbS)
 - HbC
 - Talasemias
 - Metahemoglobinopatía
 - *Membranopatías*
 - Esferocitosis hereditaria
 - Eliptocitosis hereditaria
 - *Enzimopatías*
 - Deficiencia de glucosa-6-fosfatodehidogenasa (G6PD)
 - Deficiencia de Piruvato Kinasa (PK)
 - Otras enzimas
 - Adquiridas
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)*
 - Extrínseca
 - Heredadas

- Mutaciones en ADAMTS 13 Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT congénita)
- Mutaciones en Factor H síndrome hemolítico urémico (SHU congénito)
- Adquiridas
 - *Anemia hemolítica inmune*
 - Por anticuerpos frío (IgM)
 - Por anticuerpos calientes (IgG)
 - Eritroblastosis fetal inmune
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)*
 - *Anemia hemolítica microangiopática*
 - Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)
 - Síndrome hemolítico urémico (SHU)
 - Coagulación intravascular diseminada (CID)
 - Hipertensión maligna
 - *Anemia hemolítica macroangiopática*
 - Estenosis aórtica
 - Prótesis valvulares
 - *Anemia hemolítica infecciosa*
 - *Plasmodium spp.*
 - *Clostridium spp.*
 - *Babesia spp.*
 - *Borrelia spp.*

*HPN: Ocurre por una alteración en receptores de membrana del eritrocito que lo deja más propenso al ataque por el complemento, por lo que se enlista en dos categorías.

Dentro de este conjunto de entidades encontramos al grupo de anemias hemolíticas hereditarias por desórdenes de la membrana del glóbulo rojo (membranopatías). Los desórdenes de la membrana eritrocitaria son condiciones hereditarias debido a mutaciones en genes que codifican diferentes proteínas de la membrana, así como del citoesqueleto de la célula roja y transportadores de membrana de la misma, resultando en una disminución de la vida media del eritrocito, debido a hemólisis extravascular a nivel del bazo (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016).

15. Discusión teórica: Membranopatías

La membrana eritrocitaria mantiene la homeostasis celular a través de varios mecanismos, los cuales incluyen: retención de los componentes vitales, excreción de desechos metabólicos, regulación del metabolismo y del pH eritrocitario, y absorción de hierro para la síntesis de hemoglobina. El eritrocito normal tiene forma de disco bicóncavo (pelota desinflada). En estas condiciones la membrana no se encuentra tensionada, siendo altamente deformable y manteniendo un estado de mínima energía que proporciona una relación superficie/ volumen máximo. (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015).

Las dos principales funciones de la membrana son el mantenimiento de la integridad estructural, y el control de la permeabilidad catiónica, por lo tanto cualquier alteración cualitativa o cuantitativa de las proteínas de membrana se traduce en una menor capacidad de deformación del eritrocito y por tanto una relación superficie/ volumen disminuida (por ejemplo esferocitos, eliptocitos, estomastocitos), estas células tienen muy limitada capacidad para atravesar los sinusoides esplénicos y, por lo tanto son rápidamente destruidas causando las alteraciones clínicas a nivel sistémico como a nivel del bazo. (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015).

La membrana es una estructura compleja que comprende una doble capa lipídica anclada a proteínas integrales y proteínas que constituyen el citoesqueleto. Las uniones horizontales del citoesqueleto son paralelas al plano de la membrana y permiten que el eritrocito se extienda elásticamente para luego retomar su forma original; lo que significa que soportan la integridad estructural de la célula y por tanto su exposición al estrés mecánico; mientras que las uniones verticales son perpendiculares al plano de la membrana, estabilizan la membrana lipídica, y constituyen la unión o anclaje del citoesqueleto con la membrana citoplasmática (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015). Las proteínas están fijadas a la membrana a través de un ancla de glucosilfosfatidilinositol (GPI), y solo tienen un dominio extracelular, las proteínas más abundantes son las glucoforinas y la llamada **banda 3**, la cual cumple la función de ser un transportador de aniones. Los dominios extracelulares de muchas de estas proteínas son muy glucosilados y transportan determinantes antigénicos que corresponden a grupos sanguíneos. (Jameson, y otros, 2019). Por debajo de la membrana y en sentido tangencial a la misma se encuentra una red de otras proteínas que constituyen el citoesqueleto. La principal proteína citoesquelética es la **espectrina** de la cual existen dos dímeros alfa y beta, la membrana se une en forma física con el citoesqueleto a través de un tercer grupo de proteínas (en especial la **anquirina** y las llamadas **bandas 4.1 y 4.2**), que hacen que ambas estructuras estén conectadas de una manera muy cercana (Jameson, y otros, 2019).

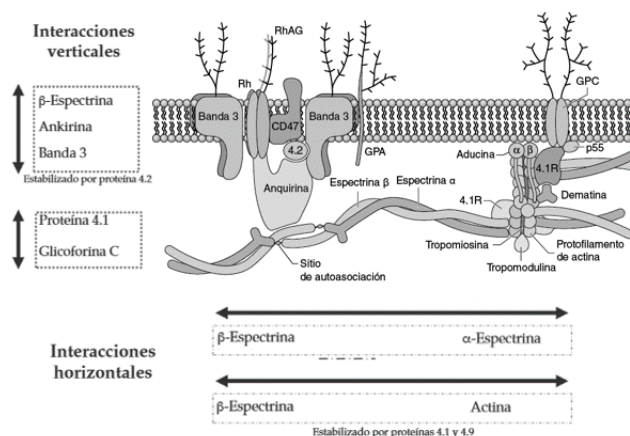


Figura 2: Esquema de la membrana y citoesqueleto del eritrocito

El complejo membrana-citoesqueleto de hecho está tan integrado que no es de sorprender que cualquier anomalía de alguno de sus componentes produzca alteraciones y ocasione deficiencias estructurales que finalmente den por resultado hemólisis. Estas anomalías casi siempre son mutaciones hereditarias y por tanto las membranopatías corresponden a la categoría de las anemias hemolíticas hereditarias. Se han identificado aproximadamente 15 tipos de anemias debido a mutaciones de la membrana eritrocitaria según el registro de *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016). Las mutaciones identificadas son por mucho, referencia de un número restringido de pacientes y aún existen defectos moleculares que aún no se han identificado en varios casos, se puede dividir los desórdenes de membrana de los glóbulos rojos en 2 grupos principales: (i) defectos estructurales y (ii) alteraciones en la permeabilidad de los eritrocitos. El primer subgrupo compromete *esferocitosis hereditaria (HS, hereditary spherocytosis)*, *eliptocitosis hereditaria (HE, hereditary elliptocytosis)*, *ovalocitosis del sudeste asiático (SAO, Southeast Asian ovalocytosis)*, *piropoiklocitosis hereditaria (HPP, hereditary pyropoikilocytosis)*; el segundo subgrupo contiene *estomatocitosis hereditaria (HSt, hereditary stomatocytosis)*, *pseudohipercalemia familiar (FP, familial pseudohyperkalemia)*, y *criohidroocitosis (CHC, cryohydrocytosis)*.

Disease symbol	Phenotype	Phenotype MIM number	Gene location	Protein name ¹	Inheritance
HS1	Hereditary spherocytosis type 1	182900	ANK1 <i>8p11.21</i>	Ankyrin-1	AD
HS2	Hereditary spherocytosis type 2	616649	SPTB <i>14q23.3</i>	Spectrin β chain, erythrocytic	AD
HS3	Hereditary spherocytosis type 3	270970	SPTA1 <i>1q23.1</i>	Spectrin α chain, erythrocytic 1	AR
HS4	Hereditary spherocytosis type 4	612653	SLC4A1 <i>17q21.31</i>	Band 3 anion transport protein	AD
HS5	Hereditary spherocytosis type 5	612690	EPB42 <i>15q15.2</i>	Erythrocyte membrane protein band 4.2	AR
HE1	Hereditary elliptocytosis 1	611804	EPB41 <i>1p35.3</i>	Protein band 4.1	AD
HE2	Hereditary elliptocytosis 2	130600	SPTA1 <i>1q23.1</i>	Spectrin α chain, erythrocytic 1	AD
HE3	Hereditary elliptocytosis 3	-	SPTB <i>14q23.3</i>	Spectrin β chain, erythrocytic	AD
HPP	Hereditary Pyropoikilocytosis	266140	SPTA1 <i>1q23.1</i>	Spectrin α chain, erythrocytic 1	AR
SAO	Ovalocytosis Southeast Asian type	166900	SLC4A1 <i>17q21.31</i>	Band 3 anion transport protein	AD
OHS	Overhydrated hereditary stomatocytosis	185000	RHAG <i>6p12.3</i>	Ammonium transporter Rh type A	AD
DHS1	Dehydrated hereditary stomatocytosis with or without pseudohyperkalemia and/or perinatal edema	194380	PIEZO1 <i>16q24.3</i>	Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1	AD
DHS2	Dehydrated hereditary stomatocytosis 2	616689	KCNN4 <i>19q13.31</i>	Intermediate conductance calcium-activated potassium channel protein 4	AD
FP	Familial pseudohyperkalemia	609153	ABCB6 <i>2q35-q36</i>	ATP-binding cassette sub-family B member 6	AD
CHC	Cryohydrocytosis	185020	SLC4A1 <i>17q21.31</i>	Band 3 anion transport protein	AD

Tabla 4: Desordenes heredados de la membrana celular del glóbulo rojo. Tomado de (Andolfo, Russo, Gambale, & Lolascon, 2016).

16. Algoritmo diagnóstico de membranopatías del eritrocito

El diagnóstico de cada una de las siguientes patologías compromete una evaluación tanto de la anamnesis, el examen físico, así como de diferentes estudios que valoran la forma del eritrocito y su comportamiento con el medio externo. Existen tres líneas de investigación para el diagnóstico de cada patología sin embargo no es necesario que se realicen los 3 pasos de investigación para obtener un diagnóstico definitivo, A continuación se detallan los acápites necesarios durante la investigación de estas patologías:

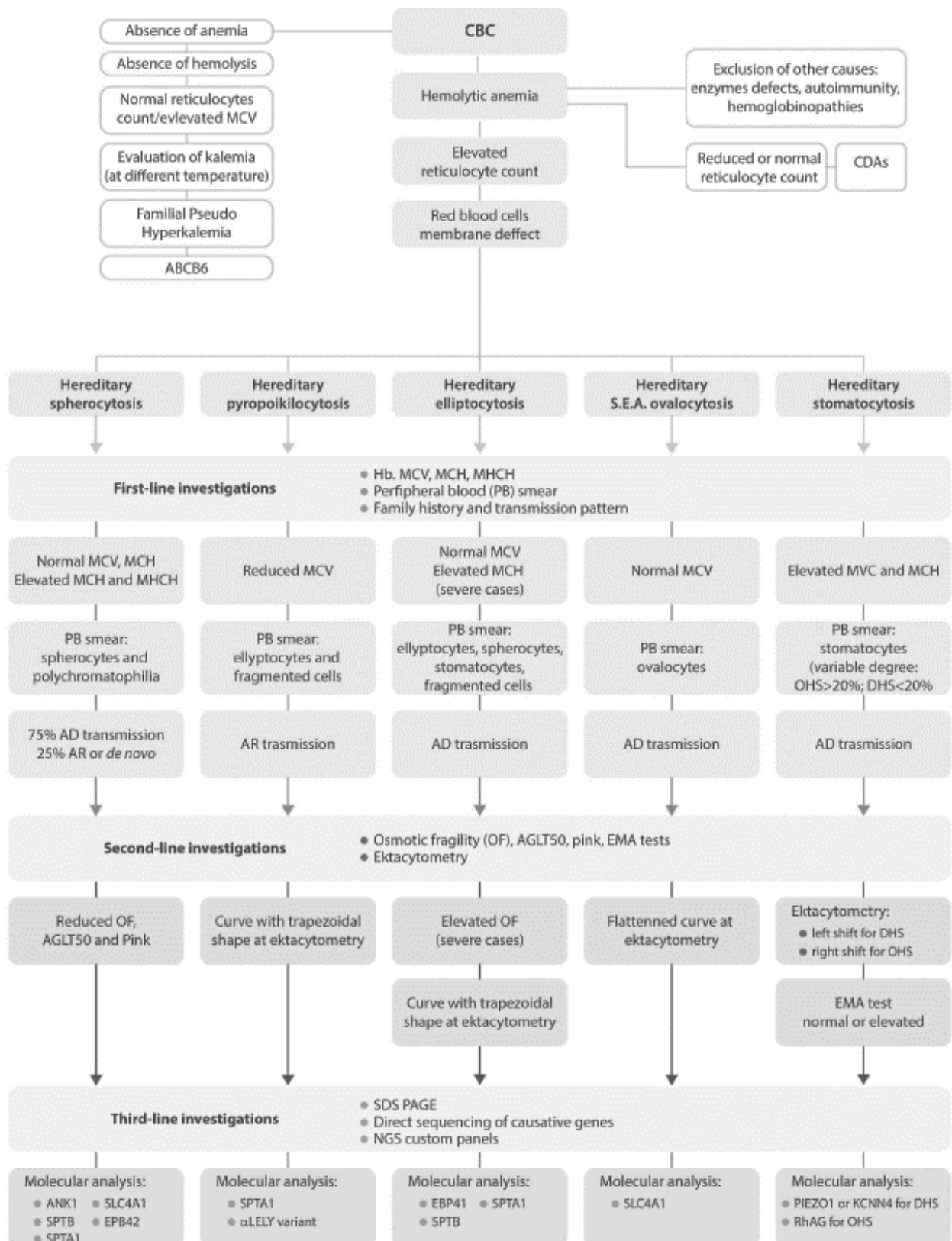


Figura 3: Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial de anemias hemolíticas debido a defectos de la membrana del eritrocito. Tomado de (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016).

La primera línea de investigación consta de la adquisición de una biometría hemática donde se valorará 4 parámetros importantes (Hb, MCV, MCH, MHCH), frotis de sangre periférica, e historia familiar para determinar el patrón de transmisión, tiende a ser la línea principal y en la mayoría de los casos es suficiente para el diagnóstico de una membranopatía (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016).

La investigación secundaria consta de pruebas específicas tales como prueba de fragilidad osmótica, prueba de glicerol acidificado, prueba de pink o prueba de eosin-5'-maleimida (EMA), las cuales dan el diagnóstico, sin embargo según las guías del Comité Británico de Hematología no se recomiendan de rutina para el diagnóstico salvo que exista ausencia de una clara evidencia clínica y/o de investigación de primera línea (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016).

Por último, el algoritmo diagnóstico evalúa una tercera línea de investigación la cual consta de secuenciación de los genes involucrados más probables, electroforesis en el gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico, o secuenciación de paneles de siguiente generación. Cabe recalcar que esta intervención solamente se realiza para propósito de investigación y estadística; y para casos en los cuales no se ha llegado a un diagnóstico definitivo con las herramientas de la investigación de primera y segunda línea (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016).

17.Exámenes de Laboratorio (18/02/2019)

Biometría Hemática	Valor de la paciente	Valor referencial (HDLV)
LEUCOCITOS	5640	4800-10500/ uL
NEUTRÓFILOS	2011	1700-7400 /uL
LINFOCITOS	3119	940-4080 /uL

HB	10.5	12-16 g/dl
HCTO	31.5	37-47 %
VCM	87.7	78-99 fL
HBM	29.0	27-33 g/dl
CHBM	36	32-36 g/dl
PLAQUETAS	185000	150000-400000 /uL

Frotis en sangre periférica

- Cayados: 2%
- Ocasionales eritroblastos
- Ocasionales Linfocitos atípicos
- Presencia de Esferocitos
- Presencia de Anisocitosis
- Ocasionales Plaquetas gigantes



Imagen 3: Frotis en sangre periférica donde se señala la presencia de esferocitos.

Prueba de fragilidad Osmótica

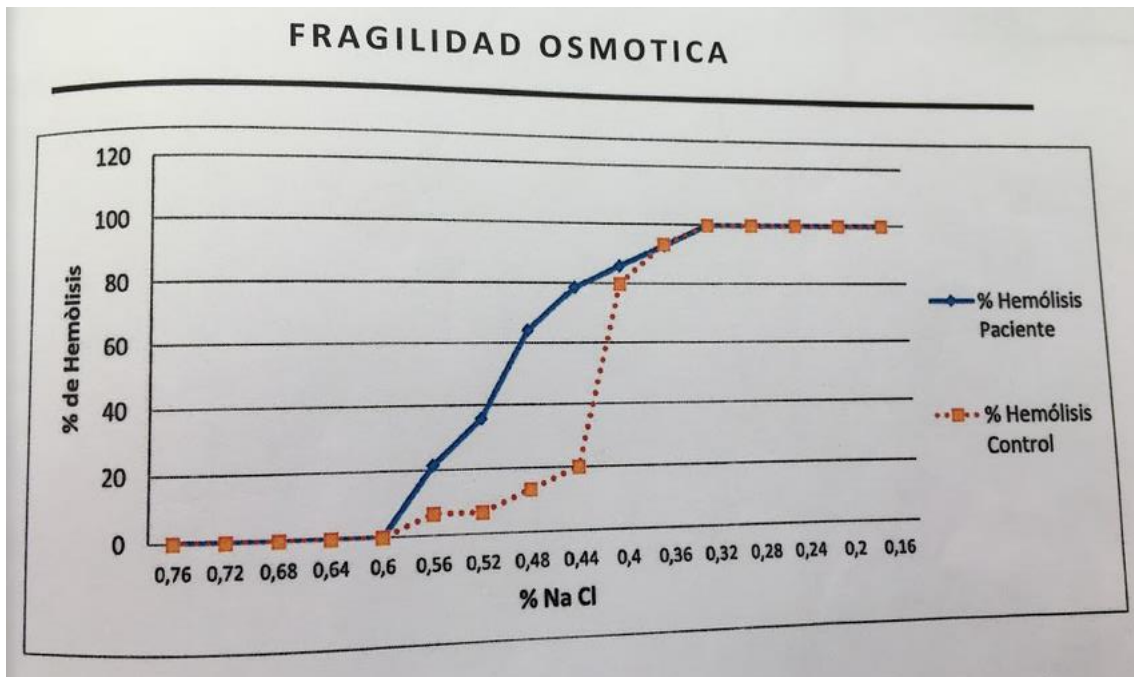


Imagen 4: Resultado de prueba de fragilidad osmótica

18. Lista final de problemas

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	Hospitalización (18/02/2019)	Esferocitos	A	I
2		Prueba de fragilidad osmótica positiva	A	I

19. Lista final de Hipótesis diagnóstica

#	Diagnóstico	Problemas
1	Anemia Hemolítica Intrínseca	
1.1	Membranopatía	1,2
1.1.1	Esferocitosis	1,2

20. Pertinentes Negativos de Anemias Hemolíticas

Hallazgos	Diagnósticos Excluyentes	Diagnósticos Incluyentes
Esferocitos y Prueba de Fragilidad Osmótica positiva	Hemoglobinopatía Enzimopatía	Membranopatía (Esferocitosis).

21. Discusión teórica: Esferocitosis Hereditaria

a. Epidemiología

La esferocitosis hereditaria (HS) es la causa más común de anemia hemolítica no inmune con una prevalencia de 1:2000 – 5000 casos en la población caucásica (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016). 1: 2000 casos en el litoral mediterráneo (Neira Borja, Barberán Véliz, & Ramirez Cabezas, 2008). Se reporta 1:2000 casos en la población del norte de Europa y América del Norte, y se describe notablemente en personas de origen japonés (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008). En base a reportes clínicos se observa con menos frecuencia en pacientes de origen africano y del sudeste asiático, sin embargo no existen datos definitivos disponibles para estas poblaciones (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008), En Latinoamérica se reporta que es la anemia hereditaria más frecuente en Argentina después de la beta talasemia heterocigota (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015), En países cercanos al nuestro (Perú y Colombia), no se han reportado estimaciones definitivas de prevalencia e incidencia. (Abando Rodriguez, Aranda Ulloa , Araujo Alvarado, Argomedo Alquizer, & Nuñez Llanos, 2018) (Caminos Pinzón, 2008). En nuestro país no se han reportado estimaciones según la búsqueda bibliográfica realizada.

b. Genética

La HS está asociada a defectos en las proteínas de membrana, en base a la cuantificación por densitometría de las proteínas de membrana del eritrocito la enfermedad puede dividirse en los siguientes tipos: (1) Debido a deficiencia de espectrina;

(2) deficiencia combinada de espectrina y ankirina; (3) deficiencia de la proteína de la banda 3; (4) deficiencia de la proteína 4.2, (5) deficiencia del complejo Rh; (6) Anormalidades en las proteínas todavía no identificadas. (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

A continuación, se muestra las proteínas involucradas, su función, y la prevalencia identificada en HS.

Ankirina y Espectrina:

La ankirina es la mayor proteína responsable del mecanismo de unión entre la membrana plasmática del glóbulo rojo y el citoesqueleto adyacente. La espectrina es una proteína flexible que se une a la ankirina y mantiene la composición de otras proteínas y lípidos en la membrana del eritrocito y le confiere la forma de disco bicóncavo al glóbulo roja.

Las mutaciones asociadas con deficiencia aislada de espectrina se han encontrado en su subunidad alfa en un 5% con componentes de herencia autosómico recesivo y mutaciones de novo; con características clínicas más severas. Las mutaciones asociadas a la deficiencia de la subunidad beta se han encontrado en un 15-30%, sobre todo en poblaciones del norte de Europa con un componente de herencia autosómico dominante, y típicamente con características clínicas de media a moderada intensidad que no tienden a requerir transfusiones. (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

Las deficiencias asociadas de ankirina causan una deficiencia secundaria de espectrina esto debido a que la ankirina es la principal proteína de unión de la espectrina en la membrana del eritrocito, esta deficiencia se ha encontrado en un 40-65% de los casos de HS sobre todo en sociedades del norte de Europa y USA, y solamente se han identificado 5-10% de los casos en Japón. Estas mutaciones causan un componente de

herencia autosómico dominante y autosómico recesivo, y se ha reportado un 15-20% asociadas a mutaciones de novo. Estas mutaciones tienen una presentación clínica de media a moderada intensidad (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

Banda 3

La banda 3 tiene 2 funciones principales: la primera es proveer cohesión entre la membrana plasmática del reticulocito con las proteínas adyacentes del citoesqueleto previniendo la pérdida de superficie de la membrana, y la segunda es que interviene en el intercambio de bicarbonato por iones cloro manteniendo el contenido de agua en el glóbulo rojo y previniendo la deshidratación celular.

La deficiencia de la proteína banda 3 se ha observado en un 33% de los casos de HS, con una presentación clínica de intensidad media a moderada, junto con un componente de asociación autosómico dominante (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

Proteína 4.2

También llamada banda 4.2, esta proteína cumple con una función de cohesión y permite la ligación entre la banda 3 y la ankirina.

Deficiencias de la proteína 4.2 son causas raras de HS, los casos reportados son por mutaciones homocigotas y son muy comunes en pacientes con ancestros de origen japonés en quienes se presenta en un 45-50% de los casos de HS, pero es rara en otras poblaciones. Se presenta en menos del 5% de los casos de HS en pacientes origen europeo o de USA. La presentación clínica es de intensidad media a moderada, sin embargo, los pacientes con mutación heterocigota son asintomáticos.

Complejo Rh

El complejo Rh-RhAG interactúa con ankirina para ligar la membrana del esqueleto celular a la bicapa lipídica, una disminución o pérdida del complejo Rh incrementa la fragilidad osmótica mostrando una disminución de la superficie del área de membrana lo que causa una deshidratación del glóbulo rojo aumentando la densidad dentro de la misma. La base genética del síndrome de deficiencia de Rh es heterogéneo resultando de mutaciones modificadoras o supresoras del locus RH50 (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

	Prevalencia	Herencia	Mutaciones prevalentes	Reducción	Severidad	Frotis de sangre periférica
Ankirina-1	USA y Europa 40-65%; Japón 5-10%	AD, AR, de Novo	AD, de Novo; Mutaciones sin sentido; Mutaciones Nulas; Mutaciones en el Promotor	Espectrina y Ankirina-1 15-30%	Media a Moderada	Esferocitos
Banda-3	20-35%	AD	Mutaciones Nulas Funcionales	Banda-3 15-35%	Media a Moderada	Esferocitos ocasionales,
Alfa Espectrina	Menos del 5%	AR	Alfa-LEPRA alelo y Mutaciones Nulas	Alfa Espectrina 50-75%	Severa	Esferocitos y Poikilocitos
Beta Espectrina	15-30%	AD, de Novo	Mutaciones Nulas	Beta Espectrina 15-40%	Media a Moderada	Esferocitos 5-10%, Acanocitos
Proteína 4.2	USA-Europa menos del 5%; Japón 45-50%	AR	Mutaciones sin sentido (prevalencia 4.2 <u>Nippon</u>)	Proteína 4.2 95-100%	Media a Moderada	Esferocitos, Ovalocitos

Tabla 5: Características moleculares y clínicas de la esferocitosis hereditaria asociado a sus diferentes componentes. Tomado de (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

c. Mecanismo de hemólisis

Los esferocitos son propensos a hemólisis extravascular, el mecanismo incluye una disminución de la deformidad, lo cual impide el paso del eritrocito a través de la circulación microvascular y la fagocitosis por los macrófagos en el bazo, lo que lleva a atrapamiento esplénico (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015). El tiempo de tránsito a través de los cordones esplénicos que es de 30-40 segundos para un eritrocito normal se encuentra prolongado a 15-150 minutos en el caso de los esferocitos, en

consecuencia el bazo de pacientes con HS presenta cordones congestionados de modo masivo, esto lleva a una **esplenomegalia** manifiesta (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015), adicionalmente, se produce un exceso de bilirrubina por la hemólisis resultante del eritrocito, que va al hígado y que no alcanza a ser captada por la haptoglobina, por lo tanto no puede ser metabolizada por el proceso de glucuronización, lo que lleva a un exceso de bilirrubina indirecta lo que se manifiesta con **ictericia** (Narla & Mohandas, 2017). El proceso lleva a un estado de acidosis y oxidación el cual es un ambiente metabólicamente no favorable para el eritrocito el cual llega a tener una depleción de 2.3-bifosfoglicerato (2.3 BPG), y en algunos casos puede haber metilación de las proteínas de membrana (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015). La hemólisis puede ser trascendentalmente menor en individuos con HS que presentan ictericia obstructiva, esto es debido a que una obstrucción biliar produce un aumento anormal del perfil lipídico el cual incrementa la superficie del área de membrana del eritrocito y parcialmente corrige la reducida superficie del área de volumen del glóbulo rojo correspondiente a los esferocitos (Cooper & Jandl, 1969).

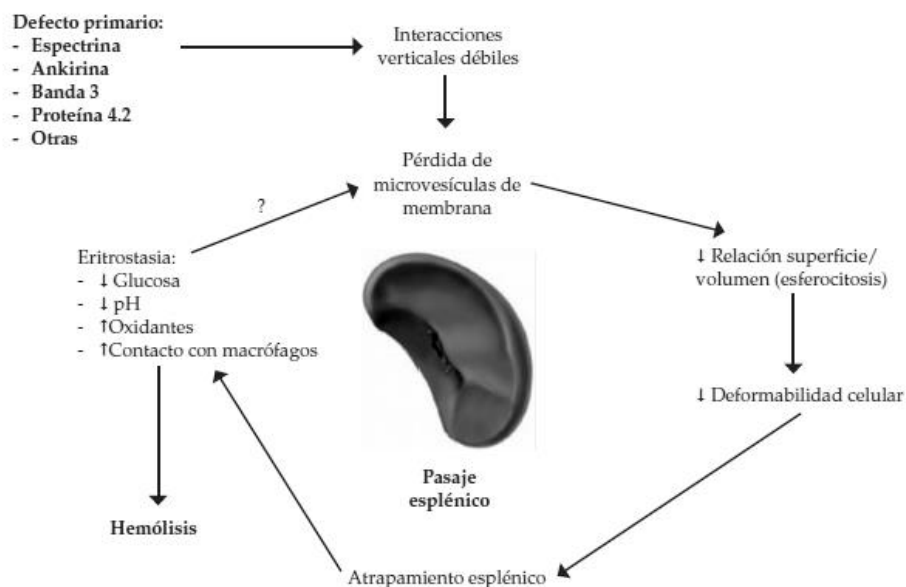


Figura 4: Fisiopatología de la destrucción eritrocitaria

d. Presentación clínica

La presentación clínica de la HS varía mucho. Los casos más graves pueden presentarse en la lactancia con anemia grave, en tanto que los casos leves a moderados pueden presentarse en la adolescencia, adultos jóvenes o incluso en edades más avanzadas hasta la novena década de vida, incluso en las mujeres a veces se diagnostica por primera vez cuando se investiga la anemia durante el embarazo (Jameson, y otros, 2019). La manifestación típica de la enfermedad es la hemólisis extravascular que se refleja clínicamente con síndrome anémico, ictericia, colelitiasis, esplenomegalia y en el frotis de sangre periférica identificación de esferocitos, incluso puede llegar a ser asintomática y detectarse como un evento fortuito tras la realización de exámenes de sangre por otra razón. (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008). Se debe sospechar HS en pacientes que presenten signos y síntomas de complicación de la hemólisis tales como esplenomegalia, colelitiasis, o una caída abrupta de los niveles de hemoglobina sobre todo asociada a estados en los cuales la médula ósea no puede compensar la hemólisis (ej. infecciones virales, embarazo). La evidencia consistente con HS es más probable si se incluye los siguientes acápites:

- Historial familiar positivo para HS
- Anemia Hemolítica Crónica
- Ictericia y/o esplenomegalia

Existen varias exacerbaciones que tienden a empeorar y a manifestar en mayor medida los síntomas, estas pueden ser:

- Infecciones: Las infecciones que alteran la producción de glóbulos rojos en la médula ósea disminuyen la capacidad de compensación de la hemólisis extravascular, lo que puede llevar a un periodo de aplasia. Las infecciones

bacterianas o virales pueden llegar a causar aplasia transitoria, el caso más común es la infección por parvovirus B19. Otras condiciones que incrementan el tamaño del bazo tales como una infección mononucleósica por el virus Epstein Barr, pueden llegar a causar una hemólisis aumentada junto con una anemia y esplenomegalia mayor (Jameson, y otros, 2019). La crisis hiperhemolítica se caracteriza por un proceso acelerado de hemólisis el cual resulta en la exacerbación de los síntomas, estos episodios usualmente son desencadenados por infecciones virales no específicas en el cual el sistema retículo-endotelial, lleva a una hiperplasia mayor con un agrandamiento del bazo (Shelley, 2018).

- Deficiencias nutricionales: Los individuos que desarrollan deficiencias de vitamina B9, B12 o hierro pueden llegar a causar una deficiente producción de eritrocitos, lo cual genera una descompensación central hacia la anemia hemolítica periférica, e incapacidad de mantener los niveles adecuados de hemoglobina y de hematocrito. (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).
- Embarazo: La anemia puede empeorar durante el embarazo, esto debido a que la masa de los eritrocitos y volumen plasmático se expande a causa de las necesidades fisiológicas de la etapa gestacional. (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).

Complicaciones clínicas:

Las complicaciones comunes de la hemólisis en individuos con HS incluyen colelitiasis, esplenomegalia, e ictericia neonatal. Rara vez la hemólisis puede ser tan severa como para causar hematopoyesis extramedular o retardo en el crecimiento, en algunos casos los pacientes pueden llegar a presentar sobrecarga de hierro debido a las transfusiones necesarias de concentrados globulares. Otras raras complicaciones que se

han reportado incluyen úlceras en las piernas, priapismo, desordenes neuromusculares, enfermedad cardiaca y gota. Sin embargo en la mayoría de casos estas representan enfermedades coincidentales en vez de asociaciones causales por HS. (Rabdi, y otros, 2011) (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008) (Prabhakaran, Jacobs, Smaldone, & Franks, 2007).

- Esplenomegalia: Es un hallazgo raro en neonatos, pero es común en niños y adultos, varios reportes señalan bazos palpables en alrededor de un 75% de los pacientes sin embargo en estos estudios la relación entre la severidad de la enfermedad y el tamaño del bazo no tiene una asociación lineal (Mackinney & Madison, 1965). Durante las crisis hiperhemolíticas, el agrandamiento del bazo puede llevar a causar un dolor abdominal en un inicio difuso y luego localizarse en el cuadrante superior izquierdo, acompañado de síntomas de saciedad temprana. (Shelley, 2018).
- Colelitiasis: Los cálculos de bilirrubina son comunes en individuos con HS sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes donde se observa en la mitad de los casos, especialmente en aquellos pacientes con hemólisis severa; y son menos probables antes de los 10 años de edad. Se ha observado que los cálculos en la vesícula son más comunes en individuos con HS asociado a Síndrome de Gilbert (Del Giudice, y otros, 1999).
- Ictericia neonatal: En neonatos la HS puede presentarse en como hiperbilirrubinemia que genera ictericia, y por lo general el pico de bilirrubinas no se eleva sino hasta varios días después del nacimiento. Varios expertos proponen que la HS es una enfermedad infradiagnosticada como causa de ictericia neonatal (Christensen & Henry, 2010).

Los neonatos pueden tener concentraciones de hemoglobina relativamente normales al nacimiento seguido del desarrollo de una anemia severa junto con una ictericia marcada, especialmente durante las primeras 3 semanas de vida, y en muchos casos puede prolongarse hasta el primer año de vida. (Delhommeau, y otros, 2000). Incluso existe evidencia que más de la mitad de los neonatos con HS se encuentran sin anemia durante la primera semana de vida (Christensen , Hassan , & Gallagher, 2015). El desarrollo de anemia en el neonato se asocia a una presentación más severa durante la segunda o tercera semana de nacimiento que incluso puede requerir transfusiones crónicas durante el primer año. (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011). Muy rara vez la HS puede presentarse con hidropesía fetal o nacimiento de un niño muerto, debido a una anemia severa, y cuando esto sucede se tiene que sospechar que el defecto de membrana eritrocitaria es heredado por ambos padres. (Ribeiro, y otros, 2000).

Grupo de Edad	Presentación	Severidad Clínica
Periodo Neonatal	Hidrops Fetal (raro)	Severa
	Anemia Neonatal (raro)	Severa
	Ictericia Neonatal	No Severa
Niñez	Anemia Hemolítica Severa	Severa
	Infección por Parvovirus	Leve a Moderada
Adolescencia	Anemia	Moderada
	Ictericia	Moderada
	Hallazgo incidental	Leve
Adultez	Infección por Parvovirus	Leve
	Hallazgo incidental	Leve
	Hematopoyesis extramedular	Leve
	Anemia enmascarada por el embarazo	Leve

Tabla 6: Presentación clínica de Esferocitosis Hereditaria (HS), según edad y severidad clínica. Tomado de (Shelley, 2018).

e. Trabajo diagnóstico

La HS usualmente es diagnosticada basada en la combinación de la historia clínica y familiar del paciente, el examen físico el cual pone de manifiesto presencia de

esplenomegalia e ictericia, y estudios de laboratorio que incluyen (biometría hemática, conteo de reticulocitos y verificación de frotis en sangre periférica) (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008). El estudio de laboratorio usualmente confirma el diagnóstico por la detección de:

- Incremento de reticulocitos + anemia normocítica
- Esferocitos típicos en frotis de sangre periférica
- Ausencia de una causa autoinmune (medida con una prueba de Coombs Directa negativa).

(Shelley, 2018).

Otras características de laboratorio identificables incluyen elevaciones de lactato deshidrogenasa (LDH), elevaciones de bilirrubina no conjugada, junto con bajos niveles de haptoglobina resultados que son consistentes con actividad hemolítica presente. En la evaluación de los índices morfológicos es característica la elevación de la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) que puede encontrarse por encima de los 36 g/dl, siendo un hallazgo consistente con HS, un volumen corpuscular medio (MCV) es también un signo característico sobre todo en neonatos, sin embargo en adultos las variables de reticulocitos puede hacer de este hallazgo menos útil en la evaluación diagnóstica (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

El porcentaje de esferocitos en sangre periférica puede variar en cuanto al porcentaje desde un 5 a 20%, aunque en algunas ocasiones puede ser mayor alcanzando un 30% sobre todo en los casos severos, existen morfologías específicas de los eritrocitos que pueden orientar hacia el posible gen mutado sin embargo el valor diagnóstico de estos hallazgos no ha sido rigurosamente probado (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

En base a los estudios de laboratorios mencionados se puede llegar a establecer el grado de severidad de HS para realizar el tratamiento más acertado en cada caso particular. La clasificación incluye:

Leve:

- Hemoglobina: normal
- Reticulocitos: <3%
- Bilirrubina: < 1 mg/dl (<17 micromol/L)
- Esplenectomía no necesaria

Media:

- Hemoglobina: 11-15 g/dl
- Reticulocitos: <6%
- Bilirrubina: 1-2 mg/dl (17-34 micromol/L)
- Esplenectomía usualmente no necesaria

Moderada

- Hemoglobina: 8-12 g/dl
- Reticulocitos: >6%
- Bilirrubina: > 2 mg/dl (>34 micromol/L)
- Esplenectomía puede ser necesaria antes de la pubertad

Severa

- Hemoglobina: <6 – 8 g/dl
- Reticulocitos: > 10%
- Bilirrubina: > 2 mg/dl (> 34 micromol/L)
- Esplenectomía necesaria a partir de los 6 años de edad

Pruebas confirmatorias

Existen pruebas que dan el diagnóstico definitivo y se realizan para confirmar la enfermedad en casos sospechados de HS, sin embargo, varios expertos aconsejan omitir estas pruebas debido a la necesidad de equipo, reactivos, costo elevado y recursos limitados que no todo centro de salud dispone, incluso es dable no realizarlas cuando se tiene historial clínico característico en un individuo con historial familiar conocido de HS acompañado de pruebas de laboratorio características de HS. A continuación, se detallan las pruebas disponibles en el mercado:

Prueba unión de eosin-5'-maleimida (EMA): Es una prueba en la cual una base de eosina fluorescente se une a las proteínas de membrana del glóbulo rojo, especialmente a la banda 3 y a las proteínas asociadas con el factor RH (Ciepiela , y otros, 2013). En las personas afectadas por HS la fluorescencia media que genera la (EMA) es mucho menor que los controles y esta reducción en la fluorescencia es detectada mediante citometría de flujo (Ciepiela , y otros, 2013). Los resultados de esta prueba ofrecen una sensibilidad entre 92-93% y una especificidad cercana al 99%, siendo la prueba más fidedigna para el diagnóstico de HS, sin embargo en muy pocos casos se ha observado falsos positivos tal es el caso de condiciones hematológicas como anemia diseritropoyética congénita tipo II, eliptocitosis hereditaria, o anemia hemolítica autoinmune, y los resultados falsos negativos pueden aparecer en pequeña cantidad (Andolfo, Russo, Gambale , & Lolascon, 2016).

Prueba de Fragilidad Osmótica: Es otra prueba de suma ayuda para el diagnóstico de HS. En esta prueba los glóbulos rojos del paciente son incubados en un medio hipotónico y poco a poco se va amortiguando las soluciones hasta alcanzar diferentes osmolaridades, después se mide la fracción de hemoglobina liberada por la hemólisis, un esferocito será más sensible a la hemólisis, debido a la reducción del radio

del área de superficie de volumen, la sensibilidad de esta prueba ronda el 68%, sin embargo se aconseja dejar la sangre incubada 24 horas a temperatura de 37°C, dado que se genera un déficit de glucosa causando condiciones de estrés metabólico que conducen a la pérdida de membrana de la población esferocítica lo que aumenta su fragilidad, reduciendo el número de falsos negativos y aumentando la sensibilidad hasta un 81% (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015).

Ektacitometría por Gradiente Osmótico: Con este procedimiento se obtiene un perfil de deformidad osmótica evaluando 3 parámetros: el índice de deformidad máximo (disminuido en HS por la pérdida de membrana), la osmolaridad mínima (aumentada en HS por una mayor fragilidad osmótica), y la osmolaridad a la cual el índice de deformidad es igual a la mitad del índice de deformidad máxima (refleja por un aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media), este método diagnóstico está muy reducido a laboratorios especializados y no es rutinariamente recomendado (Perrota, G Gallagher, & Mohandas, 2008).

Prueba de Lisis de Glicerol: Siendo una modificación de la prueba de fragilidad osmótica. Este procedimiento consiste en agregar glicerol y/o fosfato de sodio para disminuir el pH a la solución salina amortiguada hipotónica en la cual los eritrocitos del paciente son incubados. Se denomina prueba de Pink cuando el pH de la solución disminuya hasta 6.66 obteniendo una sensibilidad de aproximadamente 91% para el diagnóstico de HS (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

Crioheólisis: En esta prueba los eritrocitos son suspendidos en una solución hipertónica a una temperatura de 37°C y después enfriados a 4°C por 10 minutos, la prueba no depende de la relación superficie/ volumen sino de la integridad de las proteínas de membrana que repercute notablemente en su plasticidad (Donato, Crisp, Rapetti, García, & Attie, 2015).

La guía para el diagnóstico y manejo de esferocitosis hereditaria de British Journal of Haematology no recomienda realizar estas pruebas rutinariamente cuando dentro del espectro diagnóstico existe, historial familiar de esferocitosis, esplenomegalia, ictericia, esferocitos en sangre periférica, aumento del MCHC e incremento de reticulocitos. (Recomendación grado 1. Evidencia grado A) (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011). Y en caso de que no se tenga un historial clínico compatible con HS y se obtengan pocos esferocitos en sangre periférica, se aconseja realizar una prueba de screening la cual incluirá una prueba de criohemólisis junto con una prueba EMA debido a que ambas técnicas conjugadas tienen un alto valor predictivo para el diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria. (Recomendación grado 1. Evidencia grado A).

Según Perrota una prueba de fragilidad osmótica incubada se debería realizar después de una investigación inicial de laboratorio para establecer el diagnóstico de HS. Y muy rara vez otras pruebas especializadas son necesarias para confirmar el diagnóstico (Perrota , G Gallagher, & Mohandas, 2008).

22.Evolución (18/02/2019)

Servicio de cirugía

S: Paciente se encuentra sin náusea, ni vómito, persiste leve dolor abdominal.

O: FC: 104 FR: 20 TA: 106/67 T: 38°C Axilar SATO2: 92% AA

Cabeza: Paciente febril, consciente, orientada en 3 esferas, ictericia, mucosas hidratadas, pupilas isocóricas normoreactivas, conjuntivas rosadas.

Cuello: No adenopatías cervicales, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos.

Tórax: Simétrico expansible bilateralmente no uso de músculos intercostales.

Cardiopulmonar: Taquicardia, s1 y s2 rítmicos, no soplos cardiacos, murmullo vesicular conservado.

Abdomen: Abdomen suave depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, Ruidos hidroaéreos presentes, palpación de bazo 2 cm por debajo de reborde costal derecho.

Extremidades: Pulsos periféricos simétricos regulares, llenado capilar menor de 2 segundos, no edema.

A: Paciente con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria, con anemia severa la cual requirió transfusión de dos paquetes globulares, se planifica cirugía y se inicia tratamiento pre-esplenectomía, al momento con evolución clínica estable, tolera dieta oral, al momento presenta fiebre de baja cuantía, los exámenes de laboratorio confirman el diagnóstico.

P: Con los resultados de los exámenes solicitados junto con la clínica de la paciente se indica:

- Dieta blanda intestinal + líquidos a tolerancia (NPO desde la noche)
- Control de signos vitales
- Control de ingesta y excreta
- Actividad ambulatoria
- Hidratación intravenosa
- Control de analgesia y pirexia
- Colocación de vacunas para:
 - *Haemophilus influenzae tipo b vacuna conjugada*
 - *Streptococcus Pneumoniae 23 valente vacuna de polisacárido*
 - *Neisseria Meningitidis*

- *Vacuna Cuadrivalente conjugada*
- *Vacuna B recombinante*
- Programación de cirugía para el día 19/02/2019
 - (Esplenectomía + Colecistectomía).

23.Discusión Teórica: Manejo en servicio de cirugía

Consideraciones pre-esplenectomía

Inmunizaciones:

Todo paciente que se va a someter a una esplenectomía debe ser inmunizado antes del procedimiento. Los pacientes deben ser vacunados contra organismos encapsulados, los principales son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tipo b* y *Neisseria meningitidis*, las vacunas deben ser administradas con suficiente tiempo para desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada y se desarrollen títulos opsonofagocíticos, se recomienda colocarlas aproximadamente 14 días antes de la esplenectomía. (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019), sin embargo las vacunas siguen siendo efectivas cuando se administran después de la misma (Shelley, 2018) aunque un estudio demostró una mala absorción de las vacunas recomendadas en pacientes esplenectomizados (Grace, Mednick, & Neufeld, 2009).

***Streptococcus pneumoniae*:** Si las cuatro dosis de inmunización estándar con la vacuna PCV13 fueron colocadas, se debe administrar una dosis única de la vacuna PPSV23 antes de la esplenectomía, en caso de que el esquema con la vacuna PCV13 no se haya completado se recomienda la administración de una o dos dosis para completar la serie, en tal caso las dosis de PCV13 deberán esperar un periodo mínimo de 8 semanas tras la colocación de la vacuna PPSV23 (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

Haemophilus influenzae: Se aconseja que el paciente reciba la serie de vacunación completa con la vacuna conjugada de *H. influenzae tipo b* en caso de no haber tenido un esquema completo de la misma, sin embargo si el esquema está completo se debe administrar una sola dosis. (Shelley, 2018).

Neisseria meningitidis: Se aconseja administrar la vacuna 4vMenCV y la vacuna 4CMenB, 2 dosis por cada una, 8 semana después de la primera dosis, ambas vacunas pueden ser dadas al mismo tiempo, con un refuerzo para la vacuna 4vMenCV a los 5 años, sin la necesidad de un refuerzo para la vacuna 4CMenB. (Kanhutu, y otros, 2017).

Tipo de Vacuna	Nombre Comercial
Vacuna Conjugada del Neumococo 13 Valente (13vPCV)	Prevenar 13
Vacuna Conjugada Cuadrivalente (ACWY) del Meningococo (4vMenCV)	Menveo / Nimenrix
Vacuna Recombinante B del Meningococo (4CMenB)	Bexsero
Vacuna Conjugada tipo b de <i>Haemophilus influenzae</i> (Dosis única)	Hiberix / Act-HIB
Vacuna de Polisacárido 23 Valente del Neumococo	Pneumovax 23

Tabla 7: Vacunas requeridas pre-esplenectomía con su nombre comercial

Se permite en una esplenectomía urgente o emergente administrar las vacunas lo más pronto posible tras la cirugía o hasta máximo 7 días tras el procedimiento quirúrgico, incluso se aconseja dar el mismo día que el paciente va a cirugía dependiendo de la disponibilidad de las vacunas por el hospital, sea cual sea la decisión en la cronología de las vacunas se aconseja dar siempre que el paciente se encuentre clínicamente estable.

Es seguro dar todas las vacunas al mismo tiempo usando diferentes sitios para la inyección. (Goberment of South Australia, 2019).

Consumo de ácido fólico:

Suplementación con ácido fólico es recomendado en HS de características moderadas a severas, sin embargo, no se recomienda en otros estadios (Evidencia grado III Y IV. Recomendación grado C). (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011). Se han reportado casos de anemia megaloblástica en pacientes con HS, y se ha sugerido que la deficiencia de ácido fólico es responsable en la mayoría de los casos, se sugiere un régimen con una dosis diaria de 2.5 mg/día en menores de 5 años y de 5 mg/día en mayores.

Eritropoyetina recombinante:

Se ha demostrado que la eritropoyetina (EPO) disminuye la necesidad de transfusiones en varios infantes siendo útil hasta los 9 meses de edad. Se ha observado que el uso de EPO recombinante humana a una dosis de 1000 UI/Kg por semana junto con suplementación de hierro disminuye la necesidad de transfusiones en 13 de 16 infantes con HS severa (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011). Esto es útil incluso en pacientes en quienes es dificultoso realizar una transfusión sanguínea ya sea por rechazo particular o por razones religiosas.

Restricciones de actividad:

No existen restricciones específicas en cuanto a la limitación de la actividad en personas diagnosticadas con esplenomegalia debido a HS, sin embargo, aquellos pacientes con un bazo inusualmente agrandado deben ser conscientes del riesgo de ruptura esplénica durante los deportes de contacto (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).

24. Cirugía (19/02/2019)

Servicio de cirugía

Diagnóstico Preoperatorio:

- Esferocitosis Hereditaria + Barro biliar + Esplenomegalia.

Operación Realizada:

- Laparotomía + colecistectomía + esplenectomía.
- Sin complicaciones
- Sangrado de 50 – 100 cc
- Envió de muestra a patología

Hallazgos quirúrgicos:

- Vesícula biliar de paredes edematosas, engrosada, alitiásica, con barro biliar.
- Vía biliar con aumento de su diámetro
- Colangiografía transoperatoria descarta defecto en la luz
- Bazo aumentado de tamaño aproximadamente 20 x 10 cm
- Bazo accesorio de aproximadamente 1 x 1 cm a nivel de hilio esplénico
- Resto de estructuras macroscópicas normales
- Se evidencia cola pancreática de aspecto normal que se respeta

Diagnóstico post operatorio:

- Esferocitosis Hereditaria + Barro biliar + Esplenomegalia + Colecistitis + Bazo accesorio.

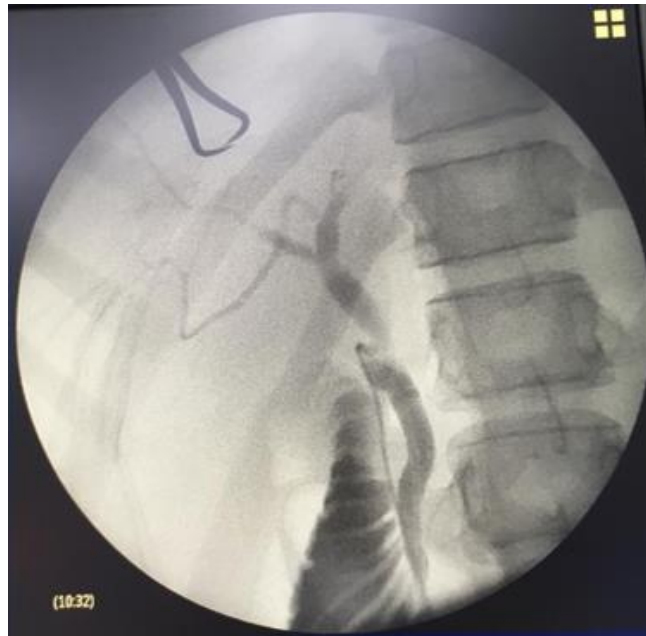


Imagen 5: Colangiografía Transoperatoria. Descarta defecto u obstrucción de la vía biliar.



Imagen 6: Patología Macroscópica de A) Vesícula biliar y B) Bazo

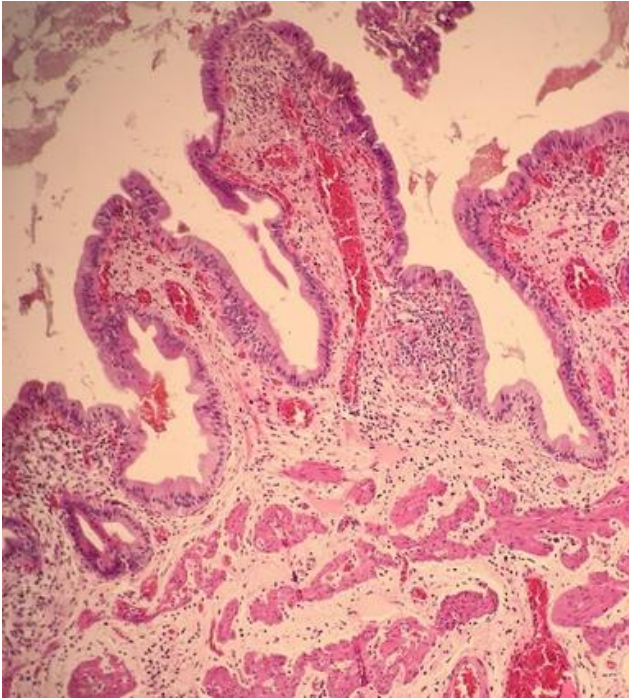


Imagen 7: Microscopia de vesícula biliar

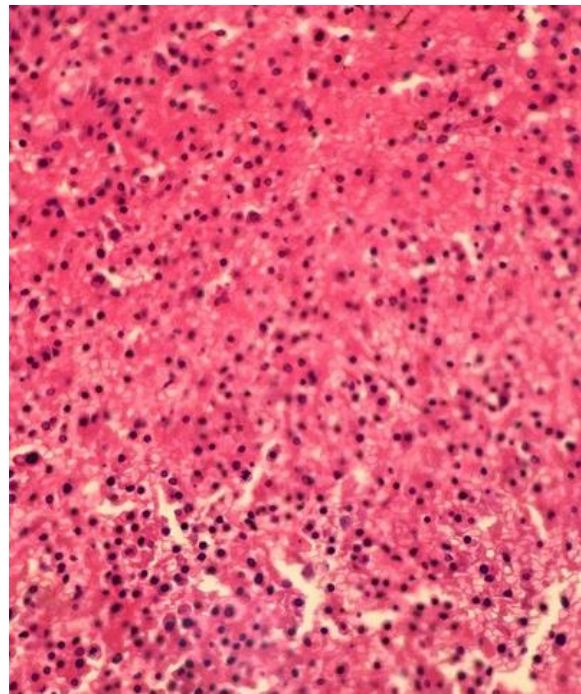


Imagen 8: Microscopia de Bazo

25. Informe histopatológico

Descripción Macroscópica:

Bazo:

- Se recibe producto de esplenectomía que pesa 542 g, mide 18 x 10.5 x 2 cm, superficie externa es encapsulada violácea, al corte tejido homogéneo rojizo.
- Se recibe formación nodular que mide 1 x 0.8 cm encapsulada rojiza, al corte tejido homogéneo rojizo

Vesícula

- Se recibe vesícula biliar cerrada que mide 7.5 x 2 cm, cubierta por serosa violácea en un 40%. Al corte fluye bilis en moderado contenido, la mucosa es aterciopelada verdosa, el espesor de la pared es hasta 0.3 cm. Conducto cístico permeable, el ganglio cístico mide 0.9cm, no se encuentran cálculos en su interior.

Descripción Microscópica:

Bazo:

- Congestión importante en trabéculas y senos, además de congestión densa en la médula, sinusoides muestran escasa celularidad, revestimiento de los senos evidente. Se acompaña de depósitos de hemosiderina.

Vesícula:

- Pared de la vesícula biliar presenta congestión y dilatación de vasos en la superficie mucosa, esta última muestra hiperplasia glandular, y atipia, leve con estratificación nuclear. Cortes histológicos de ganglio con dilatación linfática importante e histiocitosis sinusoidal.

Diagnóstico Histopatológico:

Bazo:

- Hiperesplenía
- Congestión pasiva crónica por esferocitosis

Vesícula Biliar:

- Colecistitis crónica alitiásica
- Ganglio cístico: Linfangiomatosis

26. Discusión Teórica: Manejo Quirúrgico Esplenectomía:

La decisión de realizar una esplenectomía depende de la severidad clínica junto con el grado de hemólisis, la edad del paciente y las probables complicaciones que pudieran generar la cirugía, así mismo el tipo de cirugía dependerá de la capacidad del

médico para realizarla y de los equipos y materiales necesarios para la intervención (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

Para infantes diagnosticados con HS quienes tienen signos y síntomas de severidad tras el primer año de vida se aconseja realizar esplenectomía. La esplenectomía parcial se asocia con un menor riesgo de sepsis para bacterias encapsuladas, y se recomienda usarla en aquellos pacientes menores de 6 años de edad, quienes no pueden esperar para una esplenectomía total. En pacientes mayores de esta edad con hemólisis moderada a severa está indicada realizar una esplenectomía total (Recomendación Grado 2, Evidencia Grado C) (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).

Muchos individuos con un grado leve a medio de hemólisis al someterse a una esplenectomía reducen la formación de cálculos en la vesícula, sin embargo, el riesgo en estos pacientes de complicaciones por esplenectomía supera los beneficios generados por la misma (Manno & Cohen, 1989). Sin embargo otro estudio resalta la evidencia de la esplenectomía combinada con la colecistectomía profiláctica otorgando una ganancia sustancial en la expectativa y calidad de vida para pacientes con hemólisis media diagnosticados con HS menores de 39 años sin sintomatología de colelitiasis, y de igual manera en aquellos menores de 52 con síntomas de cálculos en la vesícula (Marchetti, Quaglioni, & Barosi, 1998).

No existen hasta la fecha estudios aleatorizados comparativos entre esplenectomía con manejo expectante para el manejo de HS, sin embargo la evidencia observacional da soporte a la eficacia de la esplenectomía dado que produce un incremento de los niveles de hemoglobina, disminuye el conteo de reticulocitos, disminuye los niveles de bilirrubina sérica, reduce el número de transfusiones, disminuye el riesgo de colelitiasis (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

La esplenectomía parcial con el objetivo de preservar del sistema inmune ha tenido varias limitaciones en pacientes adultos y se encuentran ausentes estudios comparativos convincentes que avalen la utilización de esta técnica, además hay que considerar que el bazo eventualmente vuelve a crecer y a veces una segunda esplenectomía puede ser necesaria (Shelley, 2018). La esplenectomía parcial teóricamente está asociada con una disminución del riesgo de sepsis, pero a su vez incrementa la recurrencia de problemas hematológicos y de colelitiasis sintomática (Recomendación Grado 2, Evidencia Grado C) (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).

En pacientes en quienes no se pueda realizar una esplenectomía ya sea porque rechazan la cirugía o hay complicaciones, una embolización parcial esplénica ha sido sugerida, sin embargo, solamente se tienen reportes anecdóticos de su funcionamiento (Kimura, y otros, 2003).

Es muy importante confirmar con certeza el diagnóstico de HS dado que en otra enfermedad hemolítica congénita como la estomatosis hereditaria, la esplenectomía puede empeorar el curso de la enfermedad (Mentzer, Schrier, & Tirnauer, 2019).

Colecistectomía:

Se recomienda la realización de colecistectomía concomitantemente con la esplenectomía en pacientes que presenten síntomas de colelitiasis, aunque en aquellos pacientes donde se encuentren cálculos no sintomáticos la decisión de realizar colecistectomía todavía es controversial (Evidencia Grado C, Recomendación Grado 2) (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011). Sin embargo hay que considerar que los cálculos en la vesícula son muy comunes en HS, y el riesgo de tenerlos con el transcurrir de los años aumenta hasta en un 50% a los 50 años (Perrota, G Gallagher, & Mohandas, 2008). La colecistectomía concomitante con esplenectomía puede estar asociada con una disminución del riesgo de desarrollar cálculos que obstruyan la vía biliar, pero también está asociada con un aumento del riesgo de sepsis post-cirugía

(Evidencia Grado C, Recomendación Grado 2) (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).

Procedimiento Quirúrgico:

Tradicionalmente la esplenectomía se ha realizado por laparotomía dado que permite una mayor y mejor visualización de tejido esplénico accesorio el cual puede colocarse en diferentes sitios del abdomen, y si no se retiran crecer y vuelven a causar nuevos síntomas de anemia hemolítica (Mackenzie, y otros, 1962). Aunque los presentes años la técnica laparoscópica ha demostrado ser igual de efectiva en localizar y remover bazos accesorios. A pesar de que no existen estudios aleatorizados que comparen una cirugía por laparotomía versus una por laparoscopia al realizar una esplenectomía en pacientes con HS, se recomienda la realización de cirugía laparoscópica dado que está asociada con menos dolor, estancia hospitalaria más corta, y mejores resultados en cuanto a apariencia de cicatrices (Evidencia Grado B, Recomendación grado 1). Sin embargo, esto depende de la capacidad y el entrenamiento apropiado del cirujano al igual que el equipo disponible para la cirugía (Bolton, Langer, Iolascon, Tittensor, & King, 2011).

Estudio patológico:

La esplenomegalia es más frecuente y prominente en la esferocitosis hereditaria que en cualquier otra forma de anemia hemolítica, el peso del bazo varía entre 500 y 1000 gr y su aumento de volumen da lugar a una importante congestión de los cordones esplénicos, con incremento del número de macrófagos tisulares, los eritrocitos fagocitados pueden verse en el interior de los macrófagos que recubren los sinusoides y en especial en los cordones. La hemosiderosis prominente indica un cuadro de larga evolución. (Kumar, Abbas, & Aster, 2013).

Los cambios morfológicos de la colecistitis crónica son muy variables y, en ocasiones sutiles, la mera presencia de cálculos en la vesícula, incluso sin inflamación

aguda se considera justificación suficiente para establecer el diagnóstico. La submucosa y la subserosa a menudo están engrosadas por la fibrosis. En ausencia de una colecistitis aguda superpuesta, los linfocitos murales son el único dato de inflamación. Parece que la sobreesaturación de bilis predispone al paciente a la inflamación crónica, así como en la mayor parte de los casos a la formación de cálculos (Kumar, Abbas, & Aster, 2013).

27. Evolución Post-quirúrgica (19/02/2019)

Servicio de cirugía

S: Paciente presenta náusea, mareo, astenia, y dolor EVA 8/10 en sitio quirúrgico y donde se encuentra el drenaje.

O: FC: 70 FR: 20 TA: 87/52 T: 37°C Axilar SATO2: 98% con 2L de O2

Cabeza: Paciente afebril, consciente, orientada en 3 esferas, icterica, mucosas hidratadas, pupilas isocóricas normoreactivas, conjuntivas pálidas.

Cuello: No adenopatías cervicales, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos.

Tórax: Simétrico expansible bilateralmente no uso de músculos intercostales.

Cardiopulmonar: s1 y s2 rítmicos, no soplos cardiacos, murmullo vesicular conservado

Abdomen: Abdomen suave depresible, doloroso a la palpación superficial en sitio quirúrgico, drenaje Jackson Pratt con producción de 8 cc de fluido serohemático, Ruidos hidroaéreos ausentes, no organomegalias.

Extremidades: Pulsos periféricos simétricos regulares, llenado capilar menor de 2 segundos, no edema.

A: Paciente con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria, post intervención quirúrgica, (esplenectomía y colecistectomía). Evolución clínica estable, No desarrolla

complicaciones postquirúrgicas inmediatas. Al momento con síntomas relacionados al procedimiento operatorio.

P: Tras intervención quirúrgica se decide lo siguiente:

- NPO
- Control de signos vitales
- Control de ingesta y excreta
- Posición Semifowler
- Hidratación intravenosa
- Control de analgesia
- Control antiemético
- Inicio de antibiótico profiláctico (Ampicilina Sulbactam 1.5 gr IV c/8h).
- Mantener drenaje Jackson-Pratt con presión negativa
- Exámenes de laboratorio para el día siguiente
 - BH, Amilasa y Lipasa

28. Exámenes de Laboratorio (20/02/2019)

Biometría Hemática	Valor de la paciente	Valor referencial (HDLV)
LEUCOCITOS	6460	4800-10500/ uL
NEUTRÓFILOS	1964	1700-7400 /uL
LINFOCITOS	3372	940-4080 /uL
HB	10	12-16 g/dl
HCTO	32.4	37-47 %
VCM	92.9	78-99 fL

Química clínica

AMILASA	72	30 – 110 U/L
LIPASA	225	23-300 L
HBM	28.6	27-33 g/dl
CHBM	32.9	32-36 g/dl
PLAQUETAS	193000	150000-400000 /uL

29. Evolución Post-quirúrgica (20/02/2019)

Servicio de cirugía

S: Paciente refiere dolor abdominal difuso EVA 7/10

O: FC: 64 FR: 18 TA: 98/57 T: 36.8°C Axilar SATO2: 98% con 1/2L de O2

Cabeza: Paciente afebril, consciente, orientada en 3 esferas, icterica, mucosas hidratadas, pupilas isocóricas normoreactivas, conjuntivas pálidas.

Cuello: No adenopatías cervicales, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos.

Tórax: Simétrico expansible bilateralmente no uso de músculos intercostales.

Cardiopulmonar: Taquicardia, s1 y s2 rítmicos, no soplos cardiacos, murmullo vesicular conservado

Abdomen: Abdomen suave depresible, doloroso a la palpación en sitio quirúrgico, apósitos secos no manchados, drenaje Jackson Pratt con producción de 25 cc de fluido serohemático, Ruidos hidroaéreos ausentes, no organomegalias.

Extremidades: Pulsos periféricos simétricos regulares, llenado capilar menor de 2 segundos, no edema.

A: Paciente con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria, post intervención quirúrgica día 1, (esplenectomía y colecistectomía). Evolución clínica estable, No desarrolla complicaciones postquirúrgicas inmediatas. Al momento con síntomas relacionados al procedimiento operatorio.

P: Tras primer día post intervención quirúrgica se decide lo siguiente:

- Dieta líquidos claros a tolerancia
- Control de signos vitales
- Control de ingesta y excreta
- Posición Semifowler y ambulatoria en la habitación
- Hidratación intravenosa
- Control de analgesia
- Control antiemético
- Antibiótico profiláctico (Ampicilina Sulbactam 1.5 gr IV c/8h).
- Mantener drenaje Jackson-Pratt con presión negativa

30. Evolución Postquirúrgica (21/02/2019)

Servicio de cirugía

S: Paciente refiere leve dolor abdominal a nivel de flancos y fosas abdominales derecha e izquierda.

O: FC: 58 FR: 20 TA: 100/72 T: 36.6°C Axilar SATO2: 98% con 1/2L de O2

Cabeza: Paciente afebril, consciente, orientada en 3 esferas, escleras anictéricas, mucosas hidratadas, pupilas isocóricas normoreactivas, conjuntivas pálidas.

Cuello: No adenopatías cervicales, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos.

Tórax: Simétrico expansible bilateralmente no uso de músculos intercostales.

Cardiopulmonar: s1 y s2 rítmicos, no soplos cardiacos, murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Abdomen suave depresible, distendidos, doloroso a la palpación en flancos, apósitos secos no manchados, drenaje Jackson Pratt con producción de 112 cc de fluido sero-hemático, Ruidos hidroaéreos presentes, no organomegalias.

Extremidades: Pulsos periféricos simétricos regulares, llenado capilar menor de 2 segundos, no edema.

A: Paciente con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria, post intervención quirúrgica, día 2 (esplenectomía y colecistectomía). Evolución clínica estable, No desarrolla complicaciones postquirúrgicas inmediatas. Al momento con síntomas relacionados al procedimiento operatorio. Ya no presenta signos de ictericia, empieza a procesar flatos, presenta adecuada tolerancia oral.

P: Tras segundo día post intervención quirúrgica se decide lo siguiente:

- Dieta blanda + líquidos a tolerancia
- Control de signos vitales
- Control de ingesta y excreta
- Ambulatoria con caminatas en el pasillo.
- DISH
- Control de analgesia

- Control antiemético
- Antibiótico profiláctico (Amoxicilina 250 mg V.O. QD).
- Mantener drenaje Jackson-Pratt con presión negativa

31. Evolución Postquirúrgica (22/02/2019)

Servicio de cirugía

S: Paciente refiere leve dolor abdominal difuso EVA 3/10, en sitio quirúrgico.

O: FC: 74 FR: 20 TA: 101/69 T: 37°C Axilar SATO2: 90% AA (altura de Quito).

Cabeza: Paciente afebril, consciente, orientada en 3 esferas, escleras anictéricas, mucosas hidratadas, pupilas isocóricas normoreactivas, conjuntivas rosadas.

Cuello: No adenopatías cervicales, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos.

Tórax: Simétrico expansible bilateralmente no uso de músculos intercostales.

Cardiopulmonar: s1 y s2 rítmicos, no soplos cardiacos, murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Abdomen suave depresible, doloroso a la palpación profunda, apósitos secos no manchados, drenaje Jackson Pratt con producción de 20 cc de fluido seroso, Ruidos hidroaéreos presentes, no organomegalias.

Extremidades: Pulsos periféricos simétricos regulares, llenado capilar menor de 2 segundos, no edema.

A: Paciente con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria, post intervención quirúrgica, (esplenectomía y colecistectomía). Evolución clínica estable, No desarrolla

complicaciones postquirúrgicas inmediatas. Al momento con síntomas relacionados al procedimiento operatorio. Paciente presenta menor dolor relacionado a días anteriores, realiza la deposición sin complicaciones, presenta adecuada tolerancia oral, menos producción a través de drenaje abdominal con líquido seroso.

P: Tras tercer día post intervención quirúrgica se decide lo siguiente:

- Dieta blanda + líquidos a tolerancia
- Control de signos vitales
- Control de ingesta y excreta
- Ambulatoria con caminatas en el pasillo.
- DISH
- Control de analgesia
- Control antiemético
- Antibiótico profiláctico (Amoxicilina 250 mg V.O. QD).
- Retirar drenaje Jackson-Pratt
- Alta en la tarde con las debidas indicaciones

La paciente es dada de alta el día 22/02/2019, cinco días tras su ingreso, con mejoría clínica evidente de su estado inicial y resolución sintomática de su enfermedad. Es dada de alta con control de analgesia, y uso de antibiótico Amoxicilina V.O. 250 mg QD durante los próximos 3 años.

32. Discusión teórica: Manejo Post-Quirúrgico

Riesgos post-esplenectomía:

La Mayoría de personas permanece asintomática después de una esplenectomía, con niveles normales o casi normales de Hb, en un frotis de sangre periférica se observa

se sigue observando esferocitos, sin embargo, la vida media de los eritrocitos es mayor. Las personas tienen mayor riesgo a largo plazo de tener infecciones y trombosis tras una esplenectomía, sin embargo, de estos riesgos el primero tiende a reducirse con la apropiada vacunación pre-esplenectomía, profilaxis antibiótica adecuada, y la pronta atención médica durante episodios sintomáticos. En cuanto a complicaciones vasculares, más estudios se requieren para establecer directrices adecuadas sin embargo según la evidencia limitada hasta el momento, hay un mayor riesgo durante varios años para el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales post-esplenectomía en pacientes con esferocitosis hereditaria (Schilling, Gangnon, & Traver, 2008).

Profilaxis antibiótica:

El riesgo de desarrollar infecciones post-esplenectomía es constante durante toda la vida y sobre todo mayor en pacientes previamente inmunocomprometidos, la duración de la terapia antibiótica debe ser individualizada para cada paciente, particularmente en aquellos con potenciales infecciones neumocócicas. A continuación, se detallan los parámetros a considerar, la duración de la profilaxis, y el tipo de antibiótico para el manejo tras una esplenectomía (Goberment of South Australia, 2019).

- Recomendaciones mínimas para la duración de la profilaxis.
 - Profilaxis por al menos 3 años tras una esplenectomía.
 - Profilaxis por al menos 6 meses tras un episodio de una sepsis severa.
- Considerar profilaxis de por vida.
 - Pacientes asplénicos con una inmunosupresión severa previa.
 - Pacientes que se sometieron a esplenectomía por malignidades hematológicas, particularmente aquellos, con una inmunosupresión o pacientes con enfermedad de injerto contra huésped.

- Pacientes que sobrevivieron al segundo episodio de sepsis severa.
- Antibiótico recomendado para profilaxis.
 - Amoxicilina 250 mg VO una vez al día.
 - Si pacientes con alergia severa documentada a penicilina o cefalosporinas (que incluyan síntomas como: Anafilaxis inmediata, urticaria extensiva, compromiso de la vía aérea, angioedema, hipotensión o colapso sistémico). Roxitromicina 150 mg VO una vez al día.
 - Debido al incremento de la resistencia a los macrólidos se prefieren utilizar penicilinas para profilaxis antibiótica salvo los casos antes descritos.

Pronóstico:

Sorprendentemente existe poca información sobre el pronóstico a largo plazo en personas diagnosticadas con esferocitosis hereditaria, con o sin esplenectomía. Se ha observado que varios pacientes presentan un estilo de vida normal, y por tanto con el pasar del tiempo no necesitan un estudio continuo de su enfermedad. La mortalidad debido a una sepsis post esplenectomía es muy rara dado que se reduce considerablemente con el adecuado manejo de vacunación pre-quirurgico y la profilaxis antibiótica post-esplenectomía, junto con una adecuada educación hacia el paciente y su familia. Varios adultos tras el diagnóstico y el adecuado tratamiento mantienen niveles de hemoglobina normales y aún a pesar de que no se ha podido realizar un seguimiento continuo, se cree que el pronóstico es bueno. (Shelley, 2018).

33. Discusión Teórica: Manejo y educación a largo plazo

Monitoreo post diagnóstico:

Los neonatos que son diagnosticados con esferocitosis hereditaria deben ser monitorizados con biometrías sanguíneas, realizadas rutinariamente cada 2-4 meses durante el primer año de vida, luego se evaluarán anualmente en base al monitoreo del hemograma, tamaño del bazo, junto con signos y síntomas potenciales de anemia. Pacientes con hemólisis más severa pueden requerir monitoreo más constante. Se recomienda eco rutinario para cálculos biliares cada 3-5 años tras la edad de 5 años, o lo más temprano si existe sintomatología biliar. Se considera prudente realizar tamizaje para títulos de parvovirus B19 en infantes, debido a que la conversión serológica tras una infección subclínica puede ser documentada y por tanto es posible prevenir al paciente y a su familia por el posible riesgo de crisis aplásica. (Shelley, 2018)

Seguimiento genético:

Padres o hijos que han sido diagnosticados con esferocitosis hereditaria, y que en un futuro contemplan la probabilidad de planificación familiar, necesitan ser aconsejados respecto al riesgo de que sus hijos puedan padecer esta enfermedad hematológica, como ya se mencionó acápite anterior, en 75% de la esferocitosis hereditaria es de herencia autosómica dominante, y por tanto cada niño tienen el 50% de riesgo de padecer esta enfermedad. En aquellos casos en los que no existe historial familiar previa, es más difícil predecir las futuras probabilidades de que un miembro de la familia presente la enfermedad. La demostración de una mutación puntual en un individuo afectado es de suma ayuda para su historia clínica y la historia clínica de sus futuras generaciones, sin embargo, no es una práctica que se haga a menudo y no tienen ninguna relevancia en el diagnóstico y en el tratamiento, y su utilidad solamente se limita a estudios de investigación (Shelley, 2018).

Información y educación para el paciente:

La información otorgada al paciente y a los miembros de su familia es de vital importancia, sobre todo relacionada al tema de infecciones y al reconocimiento precoz de cualquier sintomatología que sugiera infección bacteriana. Se aconseja dar al paciente y a su familia información verbal y por escrito de los probables riesgos, medidas terapéuticas, y signos de alarma de las probables complicaciones generadas por el diagnóstico y/o manejo de esta enfermedad a continuación se detallan los temas a tratar (Westfall & Bellcross, 2019). (Goberment of South Australia, 2019). (Shelley, 2018).

- Viajes:
 - Personas post-esplenectomía, o con presencia de asplenia o hiposplenia, están en mayor riesgo de desarrollar, malaria severa, por lo tanto se aconseja una prevención adecuada para aquellos pacientes que viajen a lugares endémicos donde se encuentren especies de *Plasmodium spp*. Las medidas preventivas incluyen (uso de repelente, usar ropa que cubra la mayor cantidad de cuerpo y extremidades, medicación antimalárica, y atención médica adecuada e inmediata cuanto se presenten síntomas (Goberment of South Australia, 2019).
- Animales en casa:
 - Existe un incrementado riesgo de infecciones debido a mordeduras de perros, gatos o picaduras de otros animales. Sobre todo, infecciones por *Capnocytophaga canimorsus* o Babesiosis. Una atención médica oportuna es recomendada en estos casos (Goberment of South Australia, 2019).
- Desarrollo de cálculos biliares:
 - Los pacientes deben ser advertidos sobre el posible riesgo de desarrollar cálculos biliares, por lo tanto, deben recibir una atención médica inmediata

si existen síntomas de dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, especialmente si ocurren tras una comida copiosa (Shelley, 2018).

- Ejercicios de contacto:
 - Debido a la naturaleza crónica de la esplenomegalia que se desarrolla en pacientes con esferocitosis hereditaria no existe un incremento de riesgo de desarrollar rotura esplénica. Precauciones especiales como evitar deportes de contacto son generalmente no garantizadas (Westfall & Bellcross, 2019).
- Seguimiento de vacunación y recomendaciones:
 - Vacunación anual para la influenza es recomendada para la prevención y disminución del riesgo de una infección bacteriana secundaria (Goberment of South Australia, 2019).
 - Una segunda dosis de Pneumovax 23° (23Vppv), debe ser repetida tras 5 años y después se aconseja repetir una tercera dosis a los 65 años. Si la asplenia se diagnosticó pasados los 65 años se aconseja una revacunación única de Pneumovax 23° (23vppV), omitiéndose por tanto una tercera dosis (Goberment of South Australia, 2019).
 - La vacuna Cuadrivalente conjugada anti meningococo (4vMenCV), debe ser repetida a intervalos de 5 años (Goberment of South Australia, 2019).

34. Análisis respecto al manejo del caso

Basándonos desde un principio en la historia clínica de la paciente observamos que presenta antecedentes que sugieren fuertemente un problema crónico. La paciente tiene como antecedentes un hermano diagnosticado de esferocitosis hereditaria, lo que puede orientar el diagnóstico hacia un problema hematológico. Según la presentación de los síntomas se tiene que hacer un diagnóstico diferencial entre un problema

hematológico o un problema quirúrgico. Sin embargo, se observa que los síntomas tienen una aparición de larga data y una exacerbación aguda de los mismos y ese problema refleja con mayor probabilidad un síndrome anémico, el cual es corroborado en el examen físico, más aún ese síndrome anémico orienta a involucrar el bazo dado que la paciente presenta esplenomegalia lo que sugiere un problema hemolítico. Por tanto, tras estos hallazgos se empieza a solicitar exámenes de laboratorio según la lista inicial de problemas e hipótesis diagnósticas. Los exámenes demuestran la presencia de una Anemia normocítica normocrómica severa con una elevación marcada de la bilirrubina indirecta, elevación de lactato deshidrogenasa con un porcentaje de reticulocitos elevado más de 4 veces el límite normal superior. Se realiza un eco el cual demuestra una clara esplenomegalia más barro biliar sin signos de colecistitis. Con estos resultados se tiene una clara imagen del problema inicial que sugiere fuertemente una anemia hemolítica.

Por tanto, se empieza a realizar un diagnóstico diferencial en base a la lista de problemas e hipótesis diagnósticas complementarias en busca de la causa de esa anemia hemolítica. Claramente se descartan los problemas de una anemia hemolítica extrínseca puesto que se descarta un problema autoinmunitario por la negatividad del Coombs Directo, se descarta un problema microangiopática dado que no hay alteraciones de factores de coagulación ni de plaquetas, se descarta un problema macroangiopático dado que no presenta antecedentes clínicos de enfermedad valvular y de igual manera se descarta un problema infeccioso por el momento dado que la paciente no tiene antecedentes de un viaje reciente a áreas endémicas, ni hallazgos clínicos de un foco infeccioso, y la biometría no presenta un trastorno leucocitario que sugiera un problema infeccioso. De igual manera el PCR no se encuentra tan elevado para sugerir un trastorno inflamatorio agudo. Tras descartar estos problemas se inicia la investigación de un problema hemolítica por alteraciones intrínsecas del eritrocito pues se tiene el antecedente

de un hermano diagnosticado de esferocitosis hereditaria. Se realizan exámenes en base a la lista final de problemas e hipótesis diagnóstica los cuales demuestran presencia de esferocitos por consiguiente el problema se centra en el diagnóstico de esferocitosis hereditaria razón por la cual se realiza una prueba de fragilidad osmótica realizada tras incubación de 24 horas, la cual es positiva para un trastorno esferocítico del eritrocito. El diagnóstico de esferocitosis se llegó gracias a la historia clínica de la paciente, el antecedente de un pariente cercano diagnosticado de esferocitosis hereditaria, la presencia de una hiperbilirrubinemia indirecta, lactato deshidrogenasa elevada, producción de reticulocitos elevada, anemia hemolítica, presencia de esferocitos en frotis en sangre periférica, y prueba de fragilidad osmótica positiva.

En cuanto a la exacerbación de los síntomas agudos de la paciente que ya presentaba una anomalía crónica, se sospecha que pudo haber sido la existencia de un virus no investigado que provocó la presencia de una crisis hiperhemolítica, y por tanto una hemólisis aguda severa que desencadenó la presentación clínica aguda de la paciente. Sin embargo, no se realizó la investigación adecuada para el desencadenante del proceso hemolítico agudo dado que la historia clínica de la paciente no demuestra una enfermedad aguda reciente, y los datos de laboratorio no corroboran un estatus aplásico para investigar una probable infección por parvovirus B19.

En cuanto al manejo de la esferocitosis hereditaria se decidió realizar de inmediato la cirugía, dado la sintomatología álgida de la paciente, y la severidad de su anemia. Se realizó el manejo adecuado prequirúrgico el cual constó de transfusiones de concentrados globulares y colocación adecuada de las vacunas, no se administró ácido fólico dada la prontitud de la cirugía que se realizó al día siguiente del diagnóstico.

En cuanto al manejo perioperatorio se decidió realizar una laparotomía para hacer una esplenectomía total + colecistectomía, la revisión quirúrgica reveló una vesícula

hiperémica con signos de colecistitis, la cual explica el dolor en el hipocondrio derecho, razón por la cual se decidió retirar la vesícula, a la par de retirar el bazo agrandado, y un bazo accesorio encontrado en el hilio esplénico. La decisión de realizar una laparotomía se basó en la capacidad y habilidad del cirujano para realizar la cirugía quien prefirió realizarla en lugar de hacer una laparoscopia.

En cuanto al manejo postquirúrgico, los síntomas disminuyeron considerablemente al segundo día post intervención, la paciente presentó una adecuada tolerancia a alimentos por vía oral al segundo día post-esplenectomía, y se realizó adecuado manejo antibiótico según guías establecidas hasta la fecha. La paciente fue dada de alta asintomática 3 días después de la cirugía y 5 días después de su ingreso, con las debidas indicaciones.

En cuanto a la genética de la enfermedad se cree, por la historia clínica de la paciente, que sufre de un trastorno autosómico recesivo, dado que su hermano también presenta la enfermedad mientras que sus padres y abuelos no la presentan, además la paciente es de ascendencia japonesa y como se revisó en la literatura anterior existe un gen afectado que concuerda con esos hallazgos clínicos el cual es EPB42, que codifica a la proteína de la banda 4.2, mutaciones en este gen son muy comunes en esta población asiática.

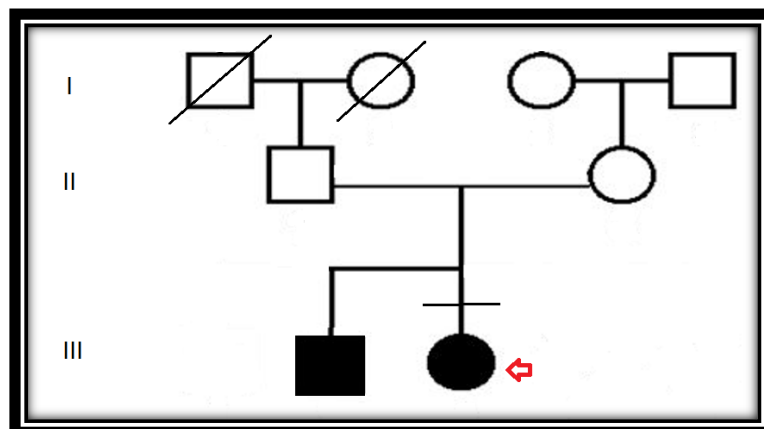


Figura 5: Pedigrí con diagnóstico final de Esferocitosis Hereditaria, el cual demuestra un problema autosómico recesivo en la familia de la paciente.

Referencias

- Abando Rodriguez, J., Aranda Ulloa, J., Araujo Alvarado, W., Argomedo Alquizer, C., & Nuñez Llanos, M. (2018). Hemolytic Anemia in Hereditary Spherocytosis: Case Report. *Revista Médica de Trujillo*, 27-34.
- Andolfo, I., Russo, R., Gambale, A., & Iolascon, A. (2016). New insights on hereditary erythrocyte. *Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di*, 1284-1294.
- Bolton Mags, P., & King, M. (2006). Hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis and related disorders. In: Young NS. *Gershon SL, High KA, eds. Clinical hematology. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier*, 293-307.
- Bolton, P., Langer, J., Iolascon, A., Tittensor, P., & King, M. J. (2011). Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *British Journal of Haematology*, 37-49.
- Caminos Pinzón, J. (2008). Estudio de proteínas de la membrana del glóbulo rojo en pacientes pediátricos con esferocitosis hereditaria del HOMI. *Universidad Nacional de Colombia*.
- Carson, J. L., & et al. (2016). Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *JAMA*, 2025-2035.
- Christensen, R., Hassan, Y., & Gallagher, P. (2015). A Pediatrician's Practical Guide to Diagnosing and Treating Hereditary Spherocytosis in Neonates. *Pediatrics*, 1107-1114.
- Christensen, R., & Henry, E. (2010). Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 120-125.
- Ciepiela, O., Kotula, I., Gorska, E., Stelmaszczyk, A., Popko, K., Szmydki, A., . . . Demkow, U. (2013). Delay in the measurement of eosin-5'-maleimide (EMA) binding does not affect the test result for the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine of De Gruyter*, 817-823.
- Cooper, R. A., & Jandl, J. H. (1969). The role of membrane lipids in the survival of red cells in hereditary spherocytosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 736-744.
- Del Giudice, E., Perrotta, S., Nobili, B., Specchia, C., D'urzo, G., & Iolascon, A. (1999). Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood*, 2259-2262.
- Delhommeau, F., Cynober, T., Schischmanoff, P., Rohrlich, P., Delaunay, J., Mohandas, N., & Tchernia, G. (2000). Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood*, 393-397.
- Donato, H., Crisp, L., Rapetti, M., García, E., & Attie, M. (2015). Hereditary spherocytosis. Review. Part I. History, demographics, pathogenesis, and

- diagnosis. *Sociedad Argentina de Pediatría, Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo*, 69-80.
- Friedman, E., Williams, J., & Van Hook, L. (1988). Hereditary Spherocytosis in the Elderly. *The American Journal of Medicine*, 513-1516.
- Goberment of South Australia. (2019). Splenectomy vaccination and Antimicrobial Prophylaxis (Adult asplenic and hyposplenic patients) Clinical Guideline. *Goberment of South Australia SA Health*, 1-11.
- Grace, R., Mednick, R., & Neufeld, E. (2009). Compliance with immunizations in splenectomized individuals with hereditary spherocytosis. *Pediatric Blood Cancer.*, 865-867.
- Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, & Loscalzo. (2019). *Harrison Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill.
- Kanhutu, K., Jones, P., Cheng, A., Granell, L., Best, E., & Spelman, D. (2017). Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Internal Medicine Journal*, 848-855.
- Kimura, F., Hiroshi, I., Shimizu, H., Togawa, A., Otsuka, M., Yoshidome, H., . . . Miyazaki, M. (2003). Partial Splenic Embolization for the Treatment of Hereditary Spherocytosis. *American Roentgen Ray Society*, 1021-1024.
- Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2013). *Robbins Patología Humana*. Barcelona: Elsevier.
- Le, T., & Bhushan, V. (2018). *First Aid for the USMLE Step 1. Twenty Second Edition*. New York: McGrawHill.
- Mackenzie, A., Elliot, D., Eastcott, H., HughesJones, N., Barkhan, P., & Mollison, P. (1962). RELAPSE IN HEREDITARY SPHEROCYTOSIS WITH PROVEN SPLENUNCULUS. *Lancet*, 1102-1104.
- Mackinney, A., & Madison, W. (1965). Hereditary Spherocytosis Clinical Family Studies. *JAMA*, 257-265.
- Manno, C., & Cohen, A. (1989). Splenectomy in mild hereditary spherocytosis: is it worth the risk? *Am J Pediatric Haematologic Oncology*, 300.
- Marchetti, M., Quaglini, S., & Barosi, G. (1998). Prophylactic splenectomy and cholecystectomy in mildhereditary spherocytosis: analyzing the decision in differentclinical scenarios. *University of Pavia, Pavia, Italy*, 217-226.
- Mariani, M. G., Barcellini, W., Vercellati, C., Marcello, A. P., Fermo, E., Pedotti, P., . . . Zanella, A. (2008). Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica EHA*, 1310-1317.
- Mentzer, W., Schrier, S., & Tirnauer, J. (29 de Mayo de 2019). *Uptodate*. Obtenido de Hereditary Spherocytosis: <https://www-uptodate->

com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hereditary-spherocytosis?search=esferocitosis%20hereditaria&source=search_result&select edTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1

- Narla , J., & Mohandas, N. (2017). Red Cell Membrane Disorders. *Internaational Journal of Laboratory Hematology*, 47-52.
- Neira Borja, J., Barberán Véliz, D., & Ramirez Cabezas, F. (2008). Hereditary spherocytosis: report of a case. *Medicina*, 156-161.
- Organización Mundial de la Salud. (2011). Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. *Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)*, 1-7.
- Palomo, I., Pereira, J., & Palma, J. (2009). *Hematología Fisiopatología y Diagnóstico. Primera Edición*. Talca-Chile: Universidad de Talca.
- Papadakis, M., & McPhee, S. (2019). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. San Francisco: McGrawHill.
- Perrota , S., G Gallagher, P., & Mohandas, N. (2008). Hereditary spherocytosis. *Lancet* , 1411-1426.
- Petz , L., & Garratty, G. (2004). Historical concepts of immune hemolytic anemias. *Immune Hemolytic Anemias. 2nd ed Philadelphia: Churchill Livingstone*, 1-31.
- Prabhakaran, K., Jacobs, B., Smaldone, M., & Franks, M. (2007). Stuttering priapism associated with hereditary spherocytosis. *The Canadian Journal of Urology*, 3702-3704.
- Rabdi, S., Benjelloune, H., Meziane, M., Amrani, M., Berrady, R., Mikou, O., . . . Bono, W. (2011). Hereditary Spherocytosis with Leg Ulcers Healing After Splenectomy. *Southern Medical Journal*, 150-152.
- Ribeiro, M. L., Alloisio, N., Almeida, H., Gomez, C., Texier, P., lemos , C., . . . Tamagnini, G. (2000). Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. *Blood Journal*, 1602-1605.
- Saenz Flor , K., Narvaez, L., & Cruz, M. (2009). Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana, empleando analizador SYSMEX XE-2100. *Laboratorio Net-Lab*, 30-39.
- Sans Sabrafen , J., Vives Corrons, J., & Besses, C. (2006). *Hematología clínica*. Barcelona: Elsevier.
- Schilling, R., Gangnon, R., & Traver, M. (2008). Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost.*, 1289-1295.
- Shelley, C. (30 de 11 de 2018). *Epocrates an athenahealth service*. Obtenido de <https://online.epocrates.com/diseases/114363/Hereditary-spherocytosis/Credits>
- Westfall, E., & Bellcross, C. (2019). Hereditary Spherocytosis. *National Organization for Rare Disorders*, 1-9.

